Untersuchungen zum Mechanismus des Tablettenzerfalls

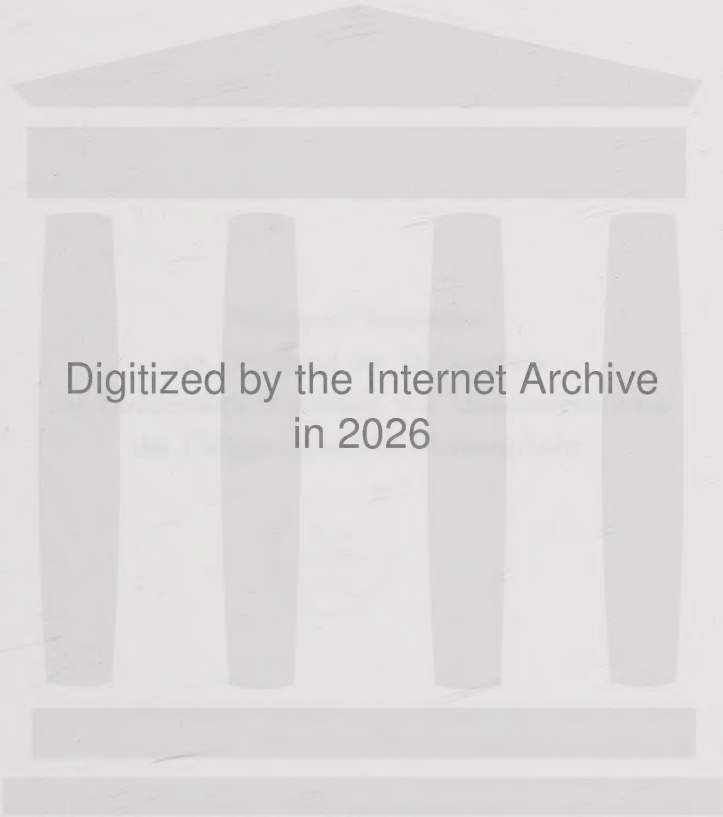
Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

Usfeya A. Muazzam

aus Sargodha (Pakistan)

Marburg 1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546027_0024

Untersuchungen zum Mechanismus des Tablettenzerfalls

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

Usfeya A. Muazzam

aus Sargodha (Pakistan)

Marburg 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Vom Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

als Dissertation angenommen am: 10.7.1979
Tag der mündlichen Prüfung am : 11.7.1979
Berichterstatter : Prof. Dr. P.H. List
Mitberichterstatter: Prof. Dr. S. Ebel

Meinen "deutschen" Eltern,
Apotheker Peter und Helma Endres,
Schiller-Apotheke, Duisburg,
in Dankbarkeit gewidmet.

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Professor Dr. P.H. List

am Institut für Pharmazeutische Technologie der Philipps-Universität Marburg/Lahn angefertigt.

Meinem sehr verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. P.H. List, danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas, sowie für die stets wohlwollende Unterstützung und großzügige Förderung durch zahlreiche Diskussionen und das entgegengebrachte Interesse in jeglicher Hinsicht bei der Durchführung dieser Arbeit.

Für alle Hilfe und die äußerst fruchtbare Zusammenarbeit im Arbeitskreis möchte ich an dieser Stelle ebenfalls herzlich danken.

Für die Unterstützung dieser Arbeit danke ich nicht zuletzt den Mitarbeitern des Instituts für Pharmazeutische Technologie und den Firmen G. Parmentier, Frankfurt; Filofarm Köln-Mülheim; GAF, Frechen; BASF, Ludwigshafen und Serva, Heidelberg, für die freundliche Überlassung von Substanzen zur Durchführung der Untersuchungen.

Inhaltsverzeichnis

			Seite
A	Theoretischer Teil		1
	1	Einleitung	2
	2	Zerfallhilfsmittel	3
	2.1	Gasentwickelnde Substanzen	4
	2.2	Quellende Substanzen	4
	2.3	Netzende Substanzen	5
	3	Theorien für den Zerfall	5
B	Praktischer Teil		15
	4	Zielsetzung der Arbeit	16
	4.1	Herstellung der Tablette	17
	4.2	Prüfung der Tablette	17
	5	Messung des Quellungsdruckes	18
	5.1	Konstruktion eines geeigneten Probengefäßes	18
	5.2	Entwicklung eines Druckaufnehmers	20
	5.2.1	Apparatur 1	20
	5.2.2	Apparatur 2	22
	5.2.3.	Apparatur 3	24
	5.2.3.1	Eichung der Apparatur 3	26
	5.2.3.2	Versuche	26
	5.2.3.3	Auswertung der Untersuchung	27
	5.3	Beziehung zwischen Quellungsdruck, Zerfallszeit und Bruchfestigkeit	27
	5.3.1	Einfluß der Korngröße der Sprengmittel auf Quellungsdruck, Zerfallszeit und Bruchfestigkeit	51
	6	Drucklose Messung der Volumenzunahme der Tablette	52
	6.1	Eichung	54
	6.2	Versuchsdurchführung	54
	7	Fotografische Darstellung der Quellvorgänge bei Tabletten	55
	7.1	Auswertung der Untersuchungsergebnisse	55

		Seite
8	Kalorimetrische Messungen	57
8.1	Adiabatische Untersuchung mit einem Mikrocalorimeter	57
8.2	Isothermische Untersuchung mit einem Mikrocalorimeter	59
8.2.1	Eichung der Thermistoren	61
8.2.2	Untersuchung der Quellungswärme	61
8.3	Spezialfall Bentonit	63
9	Diskussion der Ergebnisse	66
10	Zusammenfassung	68
11	Angaben zu den verwendeten Substanzen (z.T. lt. Hersteller)	70
11.1	Emcompress	70
11.2	Stärke	70
11.3	Polyplasdone XL^{R}	71
11.4	Kollidon CL^{R}	72
11.5	Amberlite IRP-88^{R}	72
12	Literaturverzeichnis	74

A THEORETISCHER TEIL

1 Einleitung

Der Wirkung eines Arzneistoffes geht seine Freisetzung aus der applizierten Arzneiform voraus, d.h. er muß biologisch verfügbar gemacht werden. Bei den am häufigsten angewandten Arzneiformen, den Tabletten, bedeutet dies, daß sie in angemessener Zeit nach oraler Applikation zerfallen. Dabei ist zunächst ein Zerfall der Komprimate in mehr oder weniger große Aggregate und schließlich deren Desaggregation und eventuell das Lösen der Einzelkristalle zu beobachten. Abbildung 1 veranschaulicht den Vorgang.

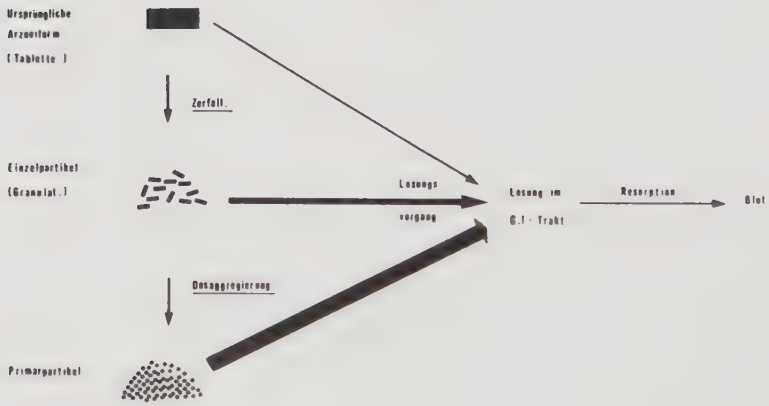


Abb. 1: Schematische Darstellung der Arzneistoffliberation aus der Arzneiform mit folgender Resorption (1).

Hierbei wird deutlich, daß schon aus dem noch intakten Komprimat ein geringer Teil des Arzneistoffes in Lösung geht, aus den Aggregaten mehr, die Hauptmenge jedoch erst aus den Primärpartikeln. Für eine rasche Resorption und den damit erst möglichen schnellen Wirkungseintritt ist demnach ein rascher Zerfall der Tabletten Voraussetzung (1).

Die Arzneibücher lassen deshalb auch die Zerfallszeit von Tabletten bestimmen. Dabei besteht laut einem Textentwurf der WHO vom Mai 1979 die Tendenz, die Bestimmungsmethoden weltweit zu vereinheitlichen. Als Methode wird der USP-Desintegrations-Test vorgeschlagen, der mittlerweile auch im DAB 7 und der Europäischen Pharmakopoe aufgeführt ist.
Wird ein Wirkstoff allein (z.B. Hexamethylentetramin) zu einer Tablette verpreßt, so wird die Tablette nicht in die Primärteilchen zerfallen, sondern allmählich von der Oberfläche her in Lösung gehen. Auch das Vermischen mit einem indifferenten Hilfsstoff führt nicht zu einer befriedigenden Zerfallgeschwindigkeit, wenn der Hilfsstoff nicht entsprechende zerfallsfördernde Eigenschaften besitzt. So übt z.B. Calciumhydrogenphosphat · $2H_2O$ (Emcompress^{R}*) keinerlei beschleunigende Wirkung aus. Man hat daher seit jeher Zerfallhilfsmittel den Tablettenformulierungen zugesetzt und sie als Sprengmittel bezeichnet. Über die Art ihrer zerfallsfördernden Wirkung diskutiert man seit nahezu hundert Jahren, ist aber bis heute zu keiner einhelligen Meinung gekommen.

2 Zerfallhilfsmittel

Als Zerfallhilfsmittel kommen sehr unterschiedliche Substanzen infrage. Eine grobe Einteilung läßt unterscheiden in

---

* Fa. Filofarm, Köln-Mülheim

1) Gas entwickelnde (brausende, schäumende),
2) quellende, und, bedingt,
3) netzende.

2.1 Gasentwickelnde Substanzen

Für die erste Gruppe sei vor allem Natriumhydrogencarbonat angeführt, das unter Kohlendioxidentwicklung schnell im sauren Milieu des Magens zerfällt. Für bestimmte Präparate wird auch Magnesiumperoxid eingesetzt, das im Magen dann Sauerstoff freisetzt.
Die schäumenden Substanzen sind bei den Oraltabletten von untergeordneter Bedeutung. Sie sind durch synthetische Schaumbildner oder Saponin vertreten.
Im Allgemeinen haben diese Stoffe nur ein begrenztes Anwendungsgebiet, da die damit hergestellten Tabletten sich schon mit Spuren von Feuchtigkeit zersetzen können oder da sie inkompatibel mit vielen Arzneistoffen sind.

2.2 Quellende Substanzen

Die quellenden Substanzen finden die weiteste Verbreitung (2). Zu ihnen gehören z.B. Amylum Solani, die in Abhängigkeit der Temperatur unter mehr oder weniger großer Zunahme ihres Volumens in Wasser quillt. Durch Vortrocknung läßt sich die Quellwirkung noch erhöhen; allerdings muß diese vorgetrocknete Stärke über einem Trocknungsmittel aufbewahrt werden. Durch Ultra-Amylopektin, einen isolierbaren Bestandteil der Stärke, wurde die Verwendung von Pektin abgelöst, wobei zu berücksichtigen ist, daß Ultra-Amylopektin nicht in jedem Fall als Sprengmittel einsetzbar ist, da es in Verbindung mit Wasser eine Schleimschicht bildet, die den völligen Zerfall der Tabletten verzögert oder sogar verhindern kann.
Gute Substanzen zur Beschleunigung des Tablettenzerfalls sollen Alginsäure und deren Salze bzw. Derivate sein.

Auch Formaldehydgelatine (Formolgelatine) und Formaldehydkasein gelten als gute Sprengmittel.
Desgleichen eignen sich Holozellulose und deren Derivate sowie Laminariapulver, das allerdings heute selten Verwendung findet.

2.3 Netzende Substanzen

Diese Gruppe wird durch Substanzen vertreten, die zwar zerfallsbeschleunigend wirken, aber im eigentlichen Sinne nicht zum Zerfall beitragen. Hierzu gehören z.B. Sorbitanäther des Polyethylenglykols, die auch sonst in der Pharmazie als Tenside gebräuchlich sind.

Für die orale Applikation haben die quellenden Zerfallhilfsmittel bei weitem den Vorzug erlangt. Dennoch wird von namhaften Autoren angezweifelt, daß die Quellung die eigentliche treibende Kraft beim Tablettenzerfall sei.

3 Theorien für den Tablettenzerfall

Aus der Fülle der Literatur zum Thema des Tablettenzerfalls kristallisieren sich im wesentlichen drei Meinungen heraus. Während die erste Gruppe der Autoren die Auffassung vertritt, daß die Quellungseigenschaften sogenannter Tablettensprengmittel den Zerfall von Aggregaten bewirkt oder zumindest stark fördert, steht die zweite Gruppe auf dem Standpunkt, die Ursache des Tablettenzerfalls sei in der durch Tablettenzerfallhilfsmittel bedingten hohen Kapillarität der Preßlinge zu suchen. Die dritte Gruppe vertritt die Auffassung, daß die beim Befeuchten von Tabletten freiwerdende Adsorptionswärme zur Ausdehnung eingeschlossenen Gases (Luft) führe und diese wiederum den Zerfall des Partikelverbandes fördere.
1973 veröffentlichte W. Lowenthal (3) einen Übersichtsartikel über den Wirkungsmechanismus von Tablettenzerfall-

hilfsmitteln und kommt dabei zu einer Einteilung in sogar fünf Meinungen, wobei die drei genannten jedoch überwiegen. Eine weitere Übersicht stammt von P.Couveur und M. Roland (4), die zur gleichen Gruppenbildung gelangen.
F. Modrzejewski und L. Wochna (3) gehören zur ersten Gruppe und schlagen zur Bestimmung der Eignung von Sprengmitteln, die auf Quellbarkeit beruhen, eine makroskopische und eine mikroskopische Methode vor. Bei der makroskopischen Methode wird je ein bestimmter Gewichtsteil der zu prüfenden Probe (Tablettengranulat) mit Wasser bzw. Rapsöl in graduierten Zentrifugengläsern versetzt. Nach 20 Minuten langem Zentrifugieren bei 2000 Upm wird das Volumen der mit Wasser versetzten Probe mit dem der öligen Probe verglichen. Bei der mikroskopischen Methode wird ein Granulatkorn auf einem Objektträger mit einem Tropfen Wasser versetzt und die Volumenvergrößerung nach Quellung mikrophotographisch ausgewertet. Patel und Hopponen (6) kalkulierten eine arithmetische Volumenzunahme von 78% des Korns der Maisstärke im Wasser. Sie stellten fest, daß die Quellung der Stärke für die primäre Desintegration von Bedeutung wäre.
Es wurde auch beobachtet (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12), daß die Stärkekörner in Wasser, das unterhalb ihrer Kleisterungstemperatur ist, an Volumen einheitlich zunehmen.

Als Vertreter der zweiten Ansicht seien insbesondere Hüttenrauch und Jacob (13) genannt. Zum Beweis ihrer Auffassung setzten sie ein neues Versuchsmodell ein. In Pyridin-Wasser-Gemischen wurden die Quellungsdiagramme verschiedener Tablettensprengmittel (Kartoffel- und Maisstärke, Ultraamylopektin, Dextran) und die Zerfallsdiagramme der zugehörigen Komprimate ermittelt. Als Hilfsstoffe mit definierten Quelleigenschaften wurden Sephadex G-50, G-100, G-150 und LH-20 eingesetzt. Ihrer Meinung nach zeigten die Versuche, daß die Sprengwirkung von makromolekularen organischen Hilfsstoffen nicht auf Quellkräften beruhe, da das Wasseraufnahmevermögen, die Quellungsgeschwindigkeit

und die Empfindlichkeit der Quellungsintensität gegenüber einer Änderung des Zerfallmilieus nicht in direkter Beziehung zur Aktivität der Sprengmittel stehen. Für den Zerfall der Tabletten seien somit das Gesamtvolumen, die Weite und die Benetzbarkeit der Kapillaren, die Löslichkeit der Bestandteile und insbesondere die Hydratisierbarkeit der Bindemittel maßgebend.
Ferner wurden von Hüttenrauch und Jacob (14) durch Zusatz von 5% des halbsynthetischen Polysaccharidderivates Sephadex LH-20 als Sprengmittel zu PVP-Pulver unter konstanten Bedingungen Tabletten durch Direktverpressung hergestellt. Es wurde versucht, durch Änderung der Quellungsintensität bzw. -kräfte in Wasser bzw. n-Butanol den Einfluß der Quellung selektiv zu erfassen. Es wurde beobachtet, daß die Zerfallsgeschwindigkeit bei Temperaturerhöhung (bis 50 °C) zunahm; in Wasser aber weniger als in n-Butanol. Sephadex besitzt aufgrund seiner hydrophilen und lipophilen Strukturmerkmale die Eigenschaft, sein Quellungsvermögen in Wasser zu verringern und in n-Butanol zu vergrößern. Es stimmte aber grundsätzlich nicht mit der Temperatur-Quellungskurve überein. Anhand der Ergebnisse dieses Versuchsmodells wurde abgeleitet, daß der Zerfall eines Komprimates nicht die Folge einer Quellung darstelle. Hüttenrauch und Jacob vertreten diese Ansicht nicht allein. Auch Curlin (15) mißt der Kapillarität beim Zerfall der Tablette eine größere Rolle zu als der Quellung. Des weiteren findet diese These durch T. Bánó et al. (16) Unterstützung, die den Zerfallmechanismus ebenfalls durch Benetzbarkeit des Kapillarsystems im Komprimat sowie durch den bei der Tablettierung verwendeten Druck und die Porosität der Tablette weitgehend bestimmt sehen.
Nogami et al. (17, 18, 19) gingen in ihren Versuchen besonders auf den Zusammenhang zwischen dem Porendurchmesser und dem Preßdruck, sowie zwischen der Zerfallszeit und dem Durchmesser der Kapillaren ein, wobei sie zu dem Ergebnis kamen, daß der Zerfallsmechanismus um so schnel-

ler einsetzt, je kleiner der Porendurchmesser ist, d.h. je größer der verwendete Preßdruck ist. Jedoch wird von ihnen auch ein Einfluß der Quellung auf den Mechanismus des Tablettenzerfalls nicht ausgeschlossen.
Aus den ausführlichen Untersuchungen (10, 21, 22) über Porosität und Gaspermeabilität der Tablette kann jedoch nicht geschlossen werden, daß die Poren und das dadurch entstandene Kapillarsystem die eigentlichen Ursachen für die Desintegration seien.

Die dritte Gruppe vertritt die Ansicht, daß der Zerfall der Tablette insbesondere dadurch zustande kommt, daß sich beim Befeuchten die Tablette erwärme und eingeschlossene Luft sich ausdehne, so daß der Partikelzusammenhang auseinanderbricht. Diesem Aspekt des Zerfallsmechanismus widmete vor allem Matsumaru (23, 24) seine Aufmerksamkeit. Er führte Untersuchungen an Aluminiumsilikat durch, wobei er die Methode nach Brunauer, Emmet und Teller verwendete und feststellte, daß sich die Adsorptionswärme der Tabletten durch Erhöhung des Preßdruckes verringert und sich gleichzeitig die Zerfallszeit vergrößert. Somit hat seiner Auffassung nach die Adsorptionswärme einen wichtigen Anteil an der Geschwindigkeit des Tablettenzerfalls. Hirata (25) konnte keinen Effekt der Adsorptionswärme bei seinen Untersuchungen mit quervernetztem Gummi arabicum als Tablettenzusatz feststellen.
In der vorhandenen zahlreichen Literaur wurden immer wieder widersprüchliche Meinungen vorgebracht. In jüngster Zeit scheint sich die Auffassung der zweiten Gruppe aufgrund der genannten Arbeiten von Curlin (15), Hüttenrauch (13, 14) sowie Bánó (16) durchzusetzen und findet sogar ihren Niederschlag in neuen Lehrbüchern (26, 27). Dort (26) heißt es unter der Überschrift "Sprengmittel":

> "Sprengmittel sind Substanzen, die in der Lage sind, den Zerfall der Aggregate in diskrete Einzelteilchen, auch Primärteilchen genannt,

zu beschleunigen. Sie sind also zerfallfördernde Substanzen".

"Zerfallfördernde Substanzen wie Stärken, Cellulosen, Montmorillonite usw., zeigen ein gewisses Quellvermögen, was die Wasseraufnahme dieser Hilfsstoffe beweist, die mittels graduierter Kapillaren quantitativ gemessen werden kann. Diese Quellvorgänge können aber für den Tablettenzerfall nicht von entscheidender Bedeutung sein, da sie im Vergleich zu den gemessenen Zerfallszeiten längere Zeit erfordern und außerdem zu derart geringen Volumendilatationen führen, daß von einer echten Sprengwirkung nicht die Rede sein kann".

In einer Fußnote zum gleichen Absatz (26) heißt es noch:

"Das Wort 'Sprengmittel' ist im Grunde nicht korrekt. Es vermittelt den Eindruck des plötzlichen Berstens unter spontaner Energiefreisetzung. Sprengen geht von der überholten Meinung aus, daß spontan einsetzende Quellvorgänge die Aggregate bersten lassen". [1)]

Von diesen Autoren wurde auch aus einer Monographie von Trease, 1940, zitiert, daß zum Einsetzen des Quellvorganges von Stärke eine Temperatur von 40 °C benötigt werde. Spätere Arbeiten zeigen zwar, daß die Stärke bei 55-60 °C sichtbar zu quellen beginnt und anfängt zu verkleistern (9, 12, 28, 30), doch wurde an anderer Stelle (6, 8, 10, 29) festgestellt, daß die Stärkekörner schon bei Zimmertemperatur in Wasser begrenzt quellen und bis zu 10% an Volumen zunehmen.

In dem zitierten Lehrbuch sind drei Argumente gegen das Quellen als zerfallsförderndes Moment angeführt:

---

1) Zu dem Begriff "Sprengen" sei angemerkt, daß er im Deutschen mehrere Bedeutung haben kann. Im "Brockhaus der Naturwissenschaften und Technik 6.Erg. Auflage Wiesbaden 1964 steht für sprengen"...einen natürl. (Gestein) oder künstl. (Bauten) Zusammenhalt gewaltsam lockern oder zerstören". Diese Definition trifft auf den Vorgang des Tablettenzerfalls eindeutig zu.

1. die Trägheit des Quellvorganges,
2. die geringe Volumenzunahme derartiger Hilfsstoffe und
3. die fehlende Energiefreisetzung.

Bei Überprüfung dieser Argumente kommt man zu anderen Ergebnissen.
Die Vorstellung, daß für den Zerfall eines aus Einzelteilchen aufgebauten Aggregates in die Primärteilchen Hilfsstoffe benötigt werden, die in Berührung mit Wasser zu einer erheblichen Volumendilatation fähig sind, ist weit verbreitet (2, 30-50) und hat dazu geführt, daß die Qualität von Zerfallhilfsmitteln durch Messung ihres Quellungsvolumens zu bestimmen versucht wurde und noch immer wird (5, 6, 7, 51, 52, 53).

Um ein Aggregat in Primärteilchen zu zerlegen, sind die Kräfte zu überwinden, die den Zusammenhalt der Teilchen bewirken.
In Abbildung 2 sei die Verschiedenartigkeit dieser Kräfte vereinfachend dargestellt.

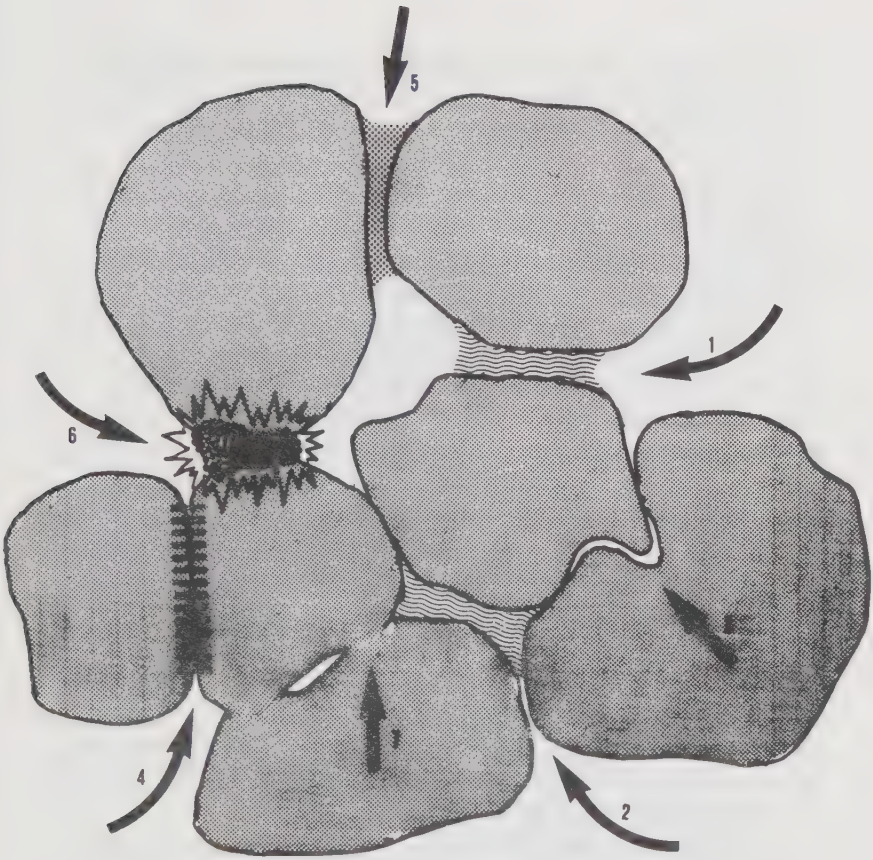


Abb. 2: Vereinfachende Darstellung der Bindekräfte in einem Agglomerat

1. Grenzflächenspannung in Feuchtigkeitsbrücken
2. Kapillarkräfte in flüssigkeitserfüllten Hohlräumen
3. mechanische Verhakung
4. interpartikuläre Dispersionskräfte
5. Dispersionskräfte bei Klebstoffbrücken
6. Gitterkräfte bei Krustenbildung
7. Gitterkräfte bei Versinterungen

Für den Zusammenhalt eines Agglomerates ist nach Rumpf und seiner Schule (54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62) eine Reihe von unterschiedlichen Kräften verantwortlich.

1. Flüssigkeitsbrücken und Kapillarkräfte
Es sind zunächst Flüssigkeitsbrücken mit ihren Oberflächendspannungskräften und Kapillarkräften flüssigkeitserfüllter Hohlräume zu erwähnen. In getrockneten Granulaten dürften sie kaum vorhanden sein. Falls dies dennoch so sei, sind diese Kräfte sofort wirkungslos, sobald ein solches Agglomerat völlig von Flüssigkeit umgeben wird. (Zwei aneinanderhaftende nasse Objektträger lassen sich mühelos voneinander lösen, wenn man sie in Wasser taucht.)

2. Mechanische Verhakung und Verkeilung
Als zweites sind mechanische Verhakungen und Verkeilungen zu nennen, die aber meist ohne jede Kraftanstrengung durch geringfügigen Orts- oder Lagewechsel der Primärpartikeln "aufgehen".

3. Zwischenmolekulare Kräfte
Anders verhält es sich, wenn Bindungen der Primärpartikeln untereinander durch Wirksamwerden zwischenmolekularer Kräfte entstehen. Solche Kräfte sind die bekannten

a) van-der-Waals-London-Kräfte.
Sie werden auch Dispersionskräfte genannt. Sie kommen durch wechselseitige Induktion von kleinen Dipolen in benachbarten Teilchen zustande. Je nach Polarisierbarkeit der Moleküle sind sie unterschiedlich stark, nehmen aber mit r^{-7} ab, wobei r den mittleren Abstand der Teilchen voneinander bedeutet. Diese Kräfte sind zwischen allen Arten von gleichen oder ungleichen Teilchen (Atome, Moleküle jeglicher Größe, neutrale Teilchen, Ionen) wirksam. Auch

b) Richtkräfte zwischen permanenten Dipolen,
c) Induktionskräfte zwischen einem Dipol und einem polarisierbaren Teilchen,
d) Coulombsche Kräfte zwischen Ionen,
e) Ionen-Dipol-Kräfte und
f) Ionen-Induktions-Kräfte
gehören hierher. Gemeinsam ist diesen mehr oder weniger starken Kräften, daß sie mindestens mit dem Quadrat der Entfernung der Teilchen voneinander abnehmen, daß sie also nur über äußerst geringe Entfernungen wirksam sind.

4. Feststoffbrückenbildung
Besonders groß ist der Zusammenhalt eines Agglomerates an den Stellen der Feststoffbrückenbildung, wo durch
a) Kristallwachstum, durch
b) Sintervorgänge oder durch das sogenannte
c) Kaltfließen
beim Komprimieren zwei Primärpartikeln ein gemeinsames Kristallgitter erhalten haben. Um solche "Zwillinge" wieder zu trennen, sind die aus Zerkleinerungsprozessen dank Rumpf und seiner Schule bekannten Energiebeträge aufzuwenden. Aber auch hier gilt, daß solche Gitterkräfte nur über kürzeste Entfernung wirksam sind.
Es ist also gar nicht notwendig, daß ein quellfähiges Tablettenzerfallsmittel ein großes Quellvolumen aufweist. Nur genügend Quellkraft muß es besitzen.
Überall in der zur Verfügung stehenden Literatur, wo über Quellungseigenschaften von Tablettenzerfallhilfsmitteln berichtet wird, wurde - mit Ausnahme einer einzigen Arbeit von Borzunov und Nesmiyan (63) - die Volumendilatation der mit Wasser oder anderen Flüssigkeiten versetzten Stoffe gemessen und als "Quellkraft" oder "Quellungsdruck" (52, 53, 64) angesehen.
Daß Quellvolumen nicht gleich Quellkraft, und Quellkraft nicht gleich Volumenzunahme bedeuten können, ist wiederum leicht zu beweisen.

Bekanntlich gibt es begrenzt quellbare und unbegrenzt quellbare Stoffe (65). Letztere erfahren definitionsgemäß im Endzustand der "Quellung" eine nur von der Dispersionsmittelmenge limitierte, im Extremfall unendliche Volumendilatation. Sie sollten also die besten Zerfallhilfsmittel darstellen. Sie sind es aber nicht, woraus dann viele Autoren den Schluß ziehen, daß die Quellung keine Rolle spielen kann, da ja gerade die nur geringfügig quellenden Hilfsstoffe wie Stärken, quervernetztes PVP u.a. die besten Zerfallförderer sind.

Nun hängt aber auch die Kraft nicht unbedingt mit einer großen Volumenzunahme zusammen.

Wenn 1 cm^3 Wasser von 4 °C durch Abkühlung zu Eis erstarrt, nimmt das Eis ein Volumen von 1,09 cm^3 ein; die Dilatation beträgt also nur 9%. Bei -5 °C vermag dieses Eisstück einem Druck bis 610 bar standzuhalten, ohne zu schmelzen. D.h. eine in einem Hohlraum eingeschlossene kleine Menge Wasser drückt bei dieser Temperatur mit 600 bar auf die sie umgebenden Wände, so lange diese das aushalten.

An quellenden Stoffen läßt sich ähnliches feststellen. Die Spreng- und Treibwirkung, die eine eingeschlossene quellende Masse auf die umgebenden Wände ausübt, ist eine altbekannte und in der Technik ausgenützte Erscheinung, z.B. quellendes Holz in Gesteinsspalten, quellende Erbsen in Schädeln zur Zerlegung der Schädelwand, Laminariastifte zur Aufweitung von Wundkanälen u.a.

B PRAKTISCHER TEIL

4 Zielsetzung der Arbeit

Ziel meiner Untersuchungen war es, den Mechanismus des Tablettenzerfalls näher zu erforschen. Dabei sollte auch versucht werden, die so gegensätzlichen Theorien der Tablettendesintegration durch Messungen der Quellungserscheinungen in eine neue Diskussion zu bringen.
Dabei sollten die Ergebnisse aus der Praxis mit der Theorie in Übereinstimmung gebracht, vor allem aber zu den empirischen Erkenntnissen auch Methoden entwickelt werden, die eine Wertung der Hilfsmittel ermöglichen.

Bei meinen Untersuchungen habe ich mich bemüht, nicht allein die reinen Hilfsstoffe zu untersuchen, sondern die Verhältnisse in der Praxis der Tablettenherstellung zugrundezulegen. So wurde den meisten Versuchen eine Standardrezeptur zugrundegelegt, die praxisnah ist, die aber nicht durch Überlagerung von anderen Erscheinungen den Einfluß der untersuchten Stoffe zurückdrängte.
Besonderen Wert wurde auf die beiden Parameter gelegt, die in der Tablettenherstellung von besonderer Bedeutung sind, nämlich eine gute mechanische Festigkeit und trotzdem extrem kurze Zerfallszeiten.

4.1 Herstellung der Tabletten

Vorversuche ergaben, daß sich aus den reinen Sprengmitteln keine haltbaren Komprimate herstellen ließen. Außerdem liegen in den üblichen Tabletten die Anteile der Sprengmittel bis zu 30%, so daß ich eine Modellsubstanz suchte, die feste Formlinge ergab und mit Wasser nicht reagierte. Ich stieß dabei auf Emcompress^{R} (Calciumhydrogenphosphat Dihydrat), das besonders im englischen Sprachraum als Trockenbindemittel für Tabletten gebraucht wird (66, 98).

Ansätze zu je 100 g wurden aus Emcompress^{R}, den angegebenen Sprengmitteln und 1% Magnesiumstearat nach 10 Minuten langem Mischen im Turbula-Mischer hergestellt.
Die Tabletten wurden direkt auf einer vollinstrumentierten "Hanseaten Exacta I" der Fa. Fette, Hamburg, mit planen Stempeln (10 mm Ø) verpreßt. (Instrumentierung der Tablettenmaschine (67).)
Die Masse einer Tablette betrug 400 mg. Der Preßdruck war 1590 $\pm$ 60 bar. Alle Substanzen wurden bei Raumklima aufbewahrt.

4.2 Prüfung der Tabletten

1) Dosierungsgenauigkeit: Die Standardabweichung (S_{rel}) betrug 0,5%.
2) Bruchfestigkeit: Jeweils 10 Tabletten wurden mit Hilfe eines Erweka-Bruchfestigkeittesters Typ TBT geprüft und das arithmetische Mittel gebildet.
3) Zerfallszeit: Die Zerfallszeit wurde an jeweils 10 Tabletten einzeln geprüft und das arithmetische Mittel gebildet. In Korrelation zur Bestimmung des Quellungsdruckes wurde die Zerfallszeit, abweichend von den Arzneibüchern, bei Zimmertemperatur bestimmt.

5 Messung des Quellungsdruckes

Auf dem Gebiet der Polymer- und Kolloidchemie sind bisher verschiedene Apparaturen entwickelt worden, um den Quellungsdruck zu bestimmen. Doch sind die bereits vorhandenen Apparaturen in ihrem Aufbau, sowie im Meßverfahren entweder zu ungenau (68) oder zu kompliziert (69, 70, 71, 72, 73), so daß mir die Ausarbeitung einer einfachen, aber ebenso zuverlässigen Methode angebracht erschien. Die Apparatur sollte möglichst zur Aufnahme für Tabletten geeignet und die Druckmessung sollte mit relativ einfachen Methoden durchgeführt sein.

5.1 Konstruktion eines geeigneten Probengefäßes

Zur Untersuchung des Quellungsdruckes der Zerfallhilfsstoffe wurde folgende Apparatur entwickelt. Sie besteht aus einem zur Wasseraufnahme bestimmten Becher, in den eine mit einem sternförmigen System von 0,5 mm tiefen Rillen versehene Bodenplatte aus Plexiglas eingefügt wurde. Auf diese Bodenplatte wurde ein Zylinder aus dem gleichen Material gesetzt, dessen Höhe 25 mm und innerer Durchmesser 10,1 mm beträgt, der also zur Aufnahme einer Tablette von 10 mm Durchmesser geeignet ist. Im Abstand von 2,5 mm vom unteren Rande wurde in den Zylinder ein Kranz von 1,5 mm weiten Löchern gebohrt, die mit dem Rillensystem der Bodenplatte in Verbindung stehen. Des weiteren gehört zur Versuchsanordnung ein Stempel im Durchmesser der Tablette, der die Tablette während des Experiments fixiert, ohne einen meßbaren Druck auf sie auszuüben, und der beim Quellen das Ausweichen der Tablette nach oben verhindert.

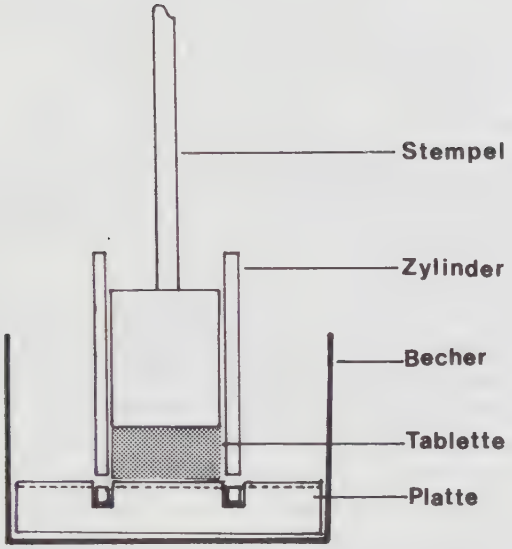


Abb. 3: Probengefäß

5.2 Entwicklung eines Druckaufnehmers

Dieses Probengefäß wurde nun auf verschiedene Apparaturen gesetzt um den Quellungsdruck zu ermitteln.

5.2.1 Apparatur 1

Bekannt ist die Messung von Kräften mittels Dehnungs-Meßstreifen (DMS). Hierbei wird die elastische Verformung von beanspruchten Geräteteilen registriert (74, 75, 76, 77, 78).
Das unter 5.1 beschriebene Probengefäß wurde auf das freistehende Ende eines 35 cm langen, elastischen Stahlfederbalkens montiert, der seinerseits auf einer Seite an einem Metallklotz befestigt wurde. Im Abstand von 15 cm vom Probengefäß wurde der Stahlfederbalken mit zwei Dehnungsmeßstreifen (DMS)* versehen, die über einer Trägerfrequenz-Brücke (Philips Meßbrücke 9307) mit einem Schreiber verbunden wurden.
Zur Messung des Quellungsdrucks wurde die Tablette in den Zylinder eingeführt, durch den Stempel fixiert, der Becher mit 5 ml Wasser gefüllt und somit durch das Rillensystem dem Wassereinfluß ausgesetzt. Der Quellungsdruck wurde nun auf den Stahlfederbalken weitergegeben und konnte auf dem Schreiber abgelesen werden. Bei dieser zuerst verwendeten Apparatur, stellten sich nach kurzer Zeit ein Mangel heraus, der die Meßergebnisse deutlich beeinflußten. Der elastische Stahlfederbalken bog sich während des Versuchs nach unten, so daß eine wegfreie, volumenkonstante Messung nicht mehr möglich war. Somit mußte dieser Teil der Versuchsanordnung eine Änderung erfahren.

---

* Dabei dient der eine Meßstreifen durch die Veränderung seiner Querschnittsfläche und damit seines Widerstandes zur eigentlichen Bestimmung der Balkenauslenkung, und der zweite zur Kompensation unterschiedlicher Temperaturen, die natürlich ebenfalls den Widerstand verändern könnten.

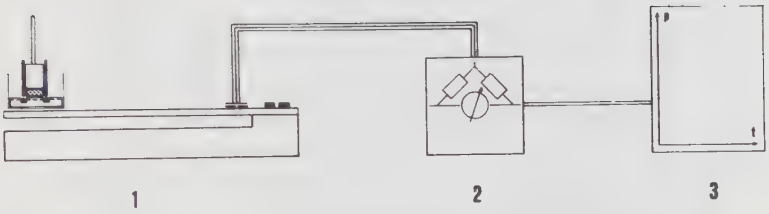


Abb. 4: Apparatur 1 zur Messung des Quellungsdrucks (Erklärung s. Text).

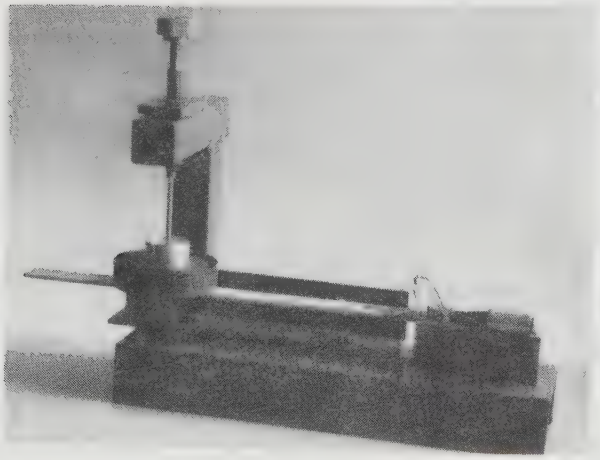


Bild 1 Apparatur 1

5.2.2 Apparatur 2

Der Stahlfederbalken wurde durch einen Metallring von 2 cm Durchmesser ersetzt. Die Breite betrug 1,5 cm bei einer Wandstärke von 2 mm. Dieser Ring wurde auf einer Metallplatte montiert und mit vier Dehnungsmeßstreifen versehen, die wie bei der ersten Apparatur über eine Meßbrücke (Philips-Meßbrücke 9307) mit dem Schreiber verbunden wurden. An der oberen Seite des Metallringes wurde nun eine Plexiglasplatte festgeschraubt. Sie diente als Plattform für den schon beschriebenen Probenaufnehmer. Die Ergebnisse dieser zweiten Versuchsanordnung erwiesen sich als wesentlich genauer als die der ersten, doch waren die Resultate hier insofern nicht befriedigend, als die Meßstreifen nach mehrmaliger Belastung in ihrer Funktion nachließen und Abweichungen bei den Ergebnissen hervorriefen.

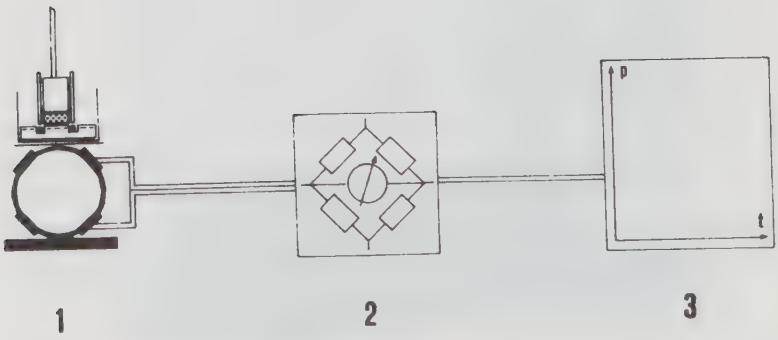


Abb. 5: Apparatur 2 zur Messung des Quellungsdruckes (Erklärung s. Text).

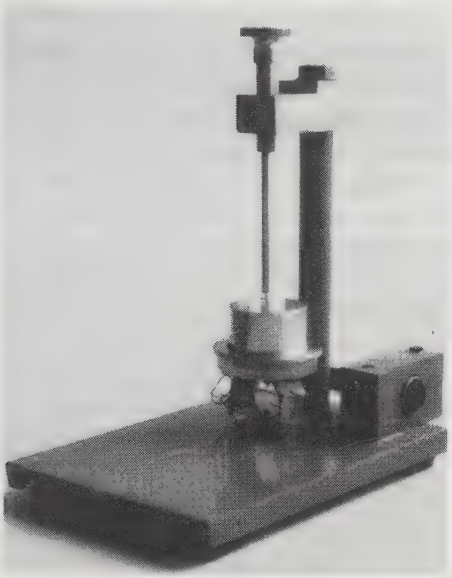


Bild 2 Apparatur 2

Als Nachteil der beiden Meßsysteme mit Dehnungsmeßstreifen erwies sich eine Drift der Nullinie, die sich nicht kompensieren ließ. Noch unbefriedigender war eine nicht lineare Anzeige bei längerer Versuchsdauer, die sich bei der Eichung durch Auflage von Gewichten zeigte.

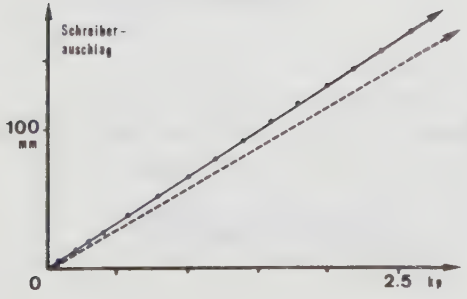


Abb. 6: Eichkurve Federbalken

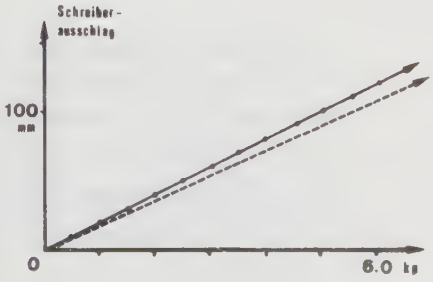


Abb. 7: Eichkurve Federring

Als prinzipieller Nachteil der beiden beschriebenen Methoden erschien mir aber, daß eine Kraft nur durch Wegänderung zu erfassen war, aber eine Korrelation zwischen Quellungsdruck und Quellungsvolumen nicht vorauszusetzen ist. Eine Vorspannung auf die Tablette zu geben, erschien auch nicht sehr günstig, weil so niedrige Quellungsdrücke nicht mehr erfaßbar wären.

5.2.3 Apparatur 3

Ein neues System zur weglosen Messung von Kräften bot sich durch eine elektronische Waage*. Das Arbeitsprinzip sei hier kurz erläutert.

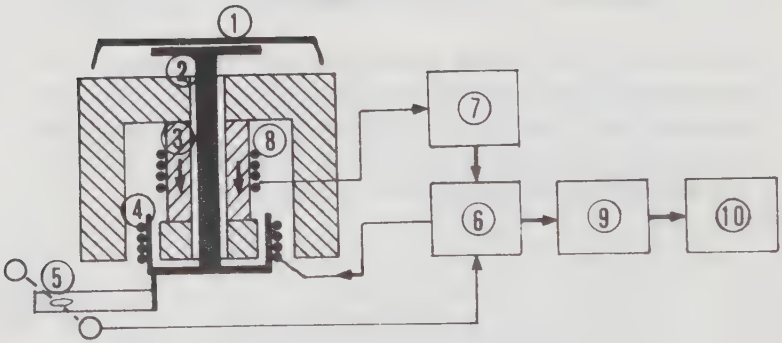


Abb. 8: (Erklärung s. Text).

Der Anker (2) wird durch den Strom, der in der Spule (4) fließt, zu einem Elektromagneten, der in den festen Magneten 3 hereingezogen wird. Wirkt nun eine der Anziehung entgegengesetzte Kraft auf den Anker, so weicht er

* Sauter-Waage Typ K 12 mit einem Wägebereich bis 12 000 g und einer Auflösung von 1 g.

der Kraft aus. Diese Abweichung aus der Nullage wird durch den optischen Abtaster (5) erfaßt, und durch das elektronische Regelglied (6) wird der Strom in der Spule (4) so erhöht, daß die Anziehung der beiden Magnete der Kraft proportional wird und der Anker in die Nullage zurückkehrt.
Der für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichtszustands erforderliche Strom wird nach einer Temperaturkorrektur (Meßfühler (8)) durch das Regelglied (6) auf einer Digitalanzeige in Gramm (Masse) angezeigt, obwohl hier eine Kraft (Gewicht!) gemessen wird.
Für meine Versuche war es von Vorteil, daß am Schreiberausgang der Waage ein der Kraft proportionales Signal abgenommen werden konnte.

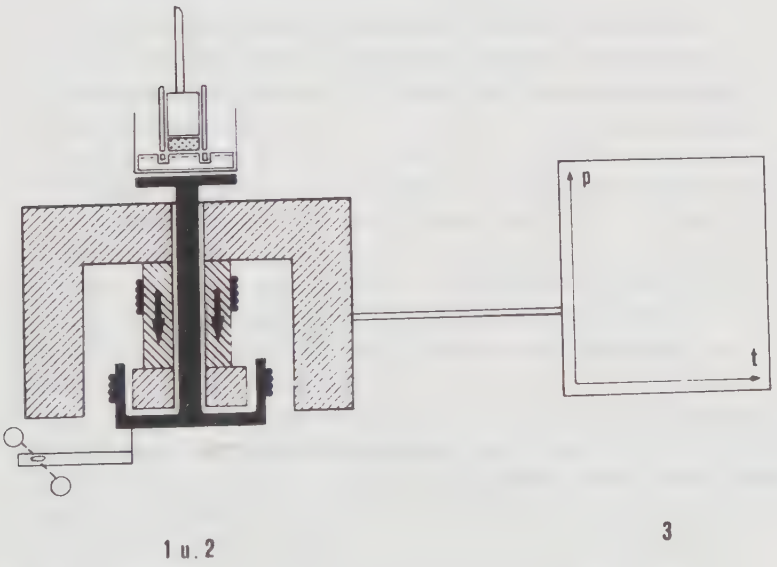


Abb. 9: Apparatur 3 zur Messung des Quellungsdruckes (Erklärung s. Text).

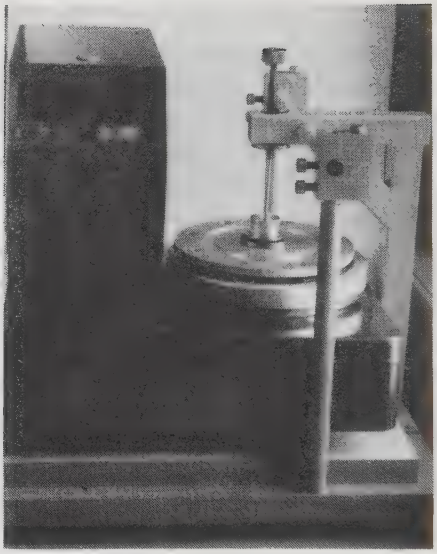


Bild 3 Apparatur 3

Für meine Untersuchungen ersetzte ich die Waagschale 1 durch eine Metallplatte gleichen Gewichts, auf die ich den Probenaufnehmer stellen konnte. Die Waage wurde auf eine Holzplatte gestellt, die mit einem kräftigen Metallgestell versehen war. Dieses Gestell war so kräftig ausgelegt, daß es dem Quellungsdruck nicht elastisch ausweichen konnte. In diesem Gestell war eine Rändelschraube angebracht, die es gestattete, den Stempel an der Tablettenoberfläche zu fixieren.

5.2.3.1 Eichung der Apparatur 3

Durch Auflegen von verschiedenen Gewichten prüfte ich die Schreibanzeige. Dabei ergab sich über den gesamten Wägebereich eine lineare Anzeige.

5.2.3.2 Versuche

Die Tablette wurde in das Probengefäß eingebracht und mit Hilfe der Rändelschraube so fixiert, daß keine Vorspannung auf der Waage zu sehen war. Ins Probengefäß

wurden 5 ml Wasser gegeben. Die Quellung setzte sofort ein und nach kurzer Zeit erreichte der Quellungsdruck ein Maximum.

5.2.3.3 Auswertung der Untersuchung

Der Verlauf des Quellungsdruckes wurde bei Schreibervorschüben von 2 mm/Minute und 30 mm/Minute aufgezeichnet. Außerdem wurde auf der Anzeige der Waage der maximale Quellungsdruck abgelesen und von 10 Versuchen der Mittelwert gebildet.
Abb. 10 und Tabellen 1 und 4 zeigen, daß die eingesetzten Stärkearten unterschiedliche Quellungsdrücke ergeben, daß sie aber sämtlich von den Polyvinylpyrrolidonen, vor allem jedoch von Amberlite erheblich übertroffen werden.
Diese synthetischen Polymere ergeben schon in Mengen von 10 mg Quellungsdrücke, die um 1 bar herum liegen.
Die in Abb. 11 dargestellten Originalkurven zeigen, daß der Quellungsdruck unmittelbar nach Zugabe von Wasser steil ansteigt und seinen Höchstwert bereits nach wenigen Minuten erreicht hat.

5.3 Beziehung zwischen Quellungsdruck, Zerfallszeit und Bruchfestigkeit

Vergleicht man die Zerfallszeiten der geprüften Tabletten mit den gemessenen Quellungsdrücken, so ergibt sich eine Korrelation, die nur durch das Verhalten von Polyplasdone INF gestört erscheint (Abb. 13).
Es darf jedoch nicht übersehen werden, daß auch die Bindungsfestigkeit der Primärkörner untereinander den Tablattenzerfall beeinflußt. Als ein Maß dafür können die Bruchfestigkeiten der Tabletten gelten, die in den Tabellen 2 und 5 wiedergegeben sind.
Die Abbildungen 14 bis 23 versuchen, die Zusammenhänge zwischen den drei Parametern zu veranschaulichen.

Erläuterungen zu den Abbildungen 10, 12, 13:

1) Amberlite IRP-88^{R}
2) Polyplasdone-XL^{R}
3) Polyplasdone-INF^{R}
4) Kollidon-CL^{R}
5) Amylum solani
6) Amylum maidis
7) Amylum marantae
8) Amylum oryzae

Erläuterungen zu den Abbildungen 14 bis 23

pQ (bar) = Quellungsdruck (bar)
t(s) = Zerfallszeit (Sekunden)
pB (kp) = Bruchfestigkeit (kp)

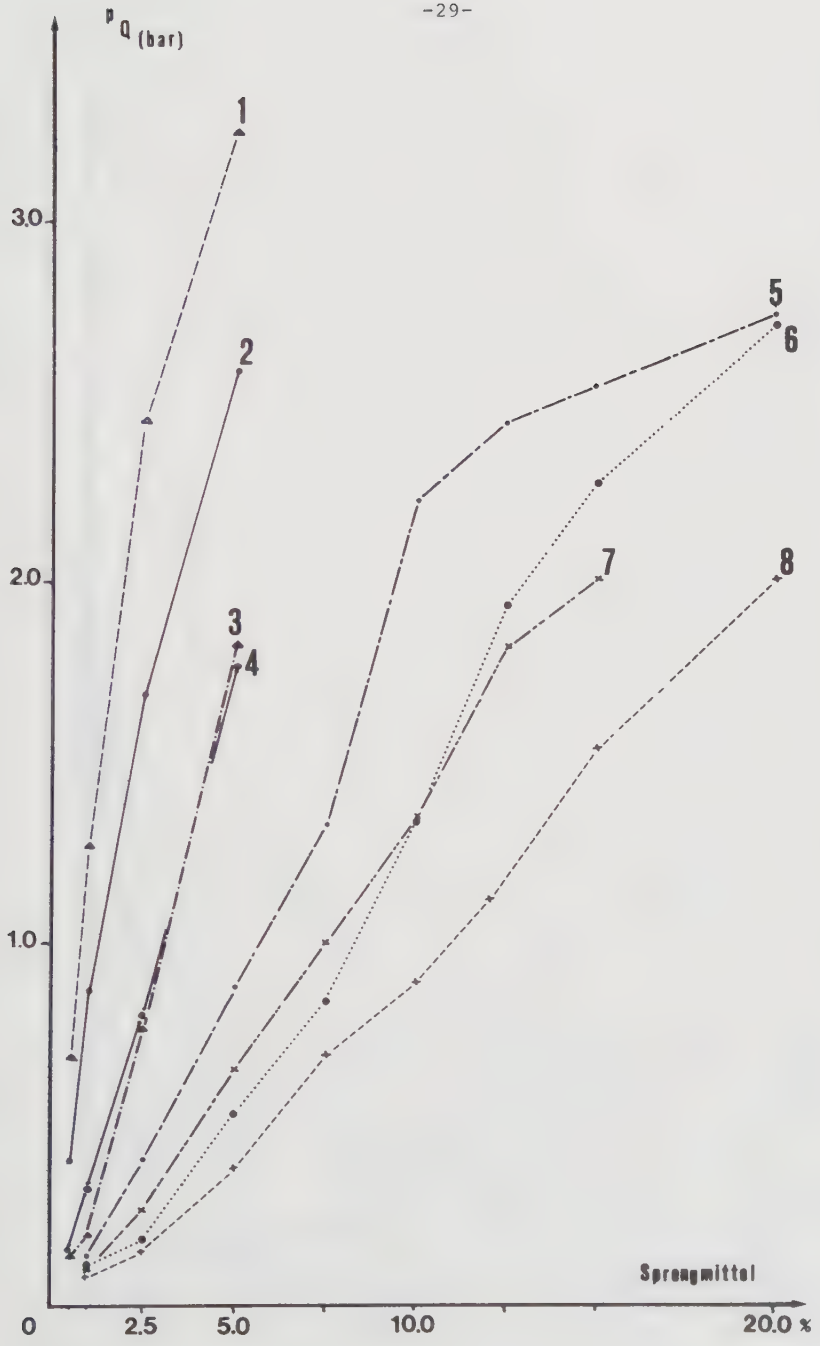


Abb. 10

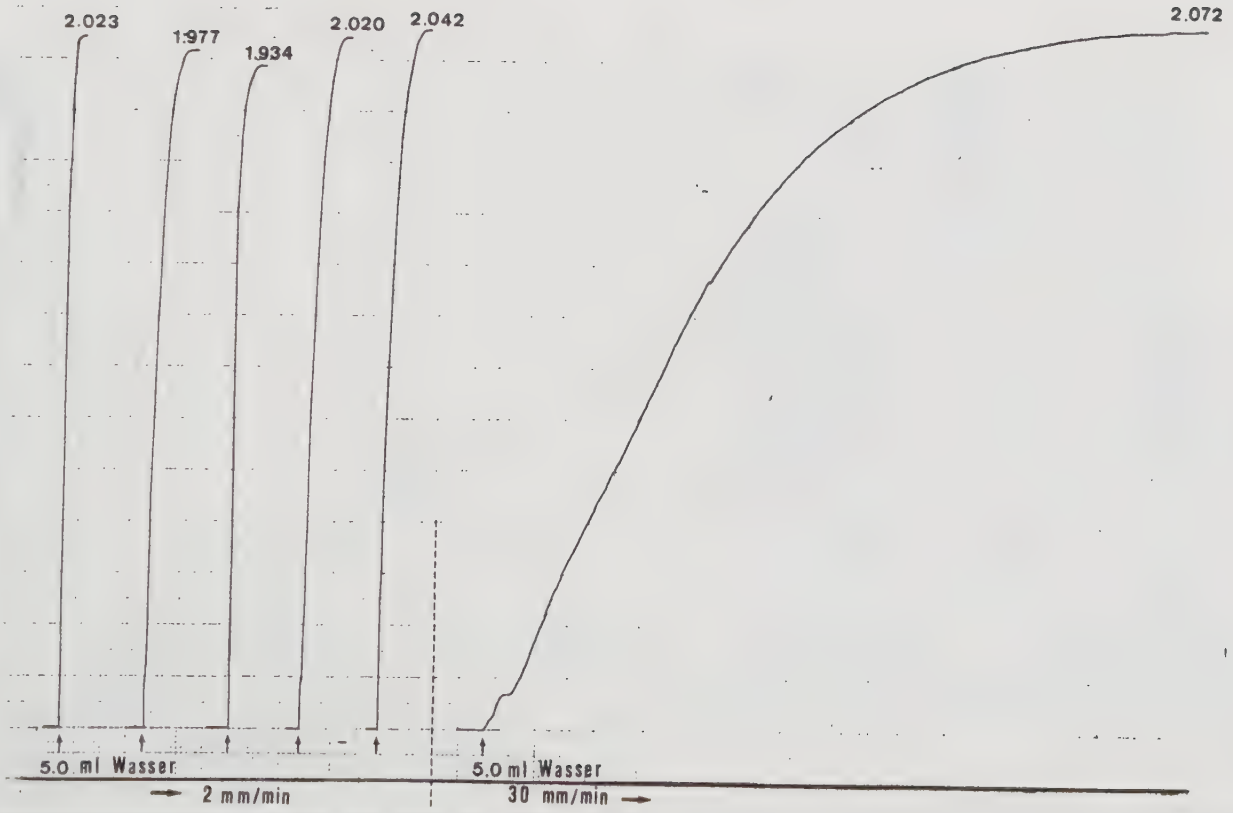


Abb. 11: Verlauf des Quellungsdrucks bei Tablette Emcompress + 1% MgStearat + 15% A. Solani

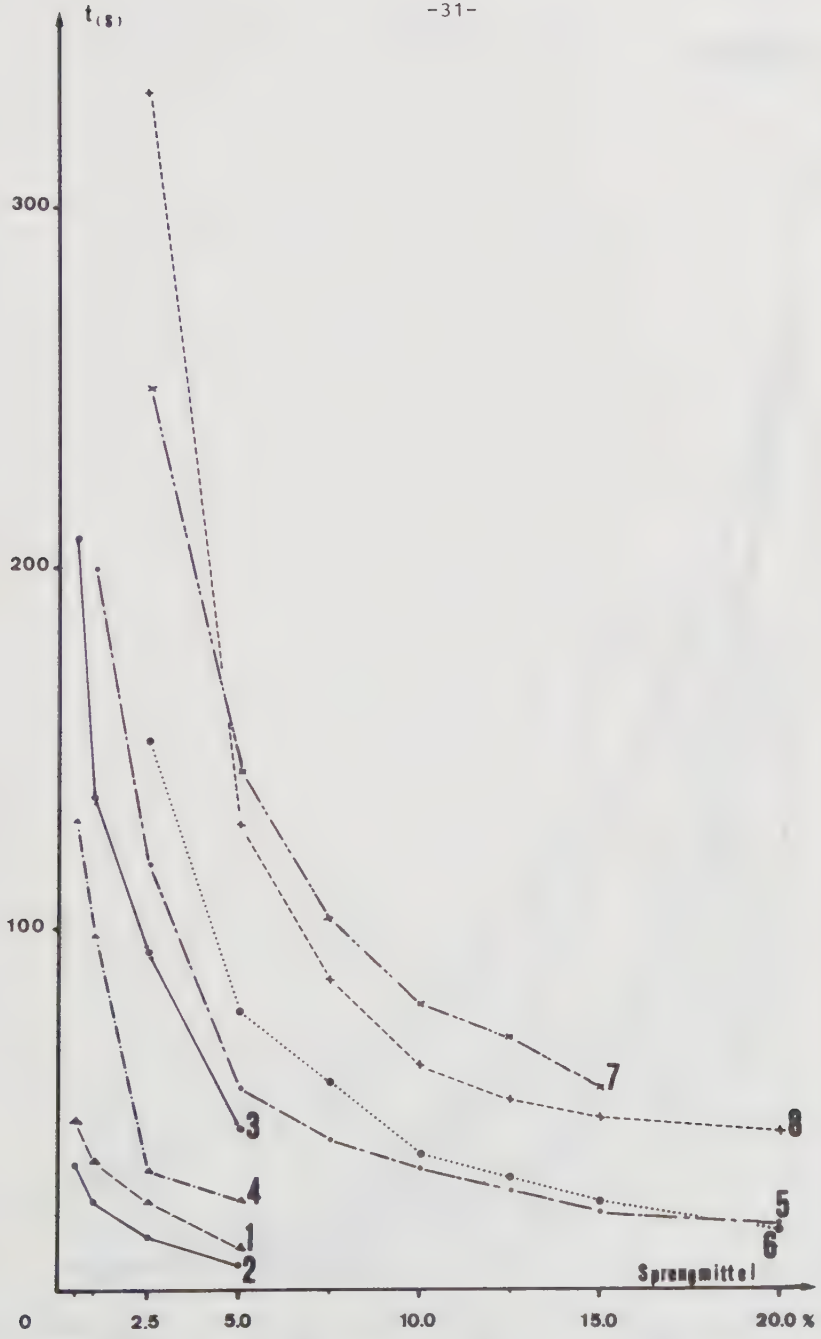


Abb. 12

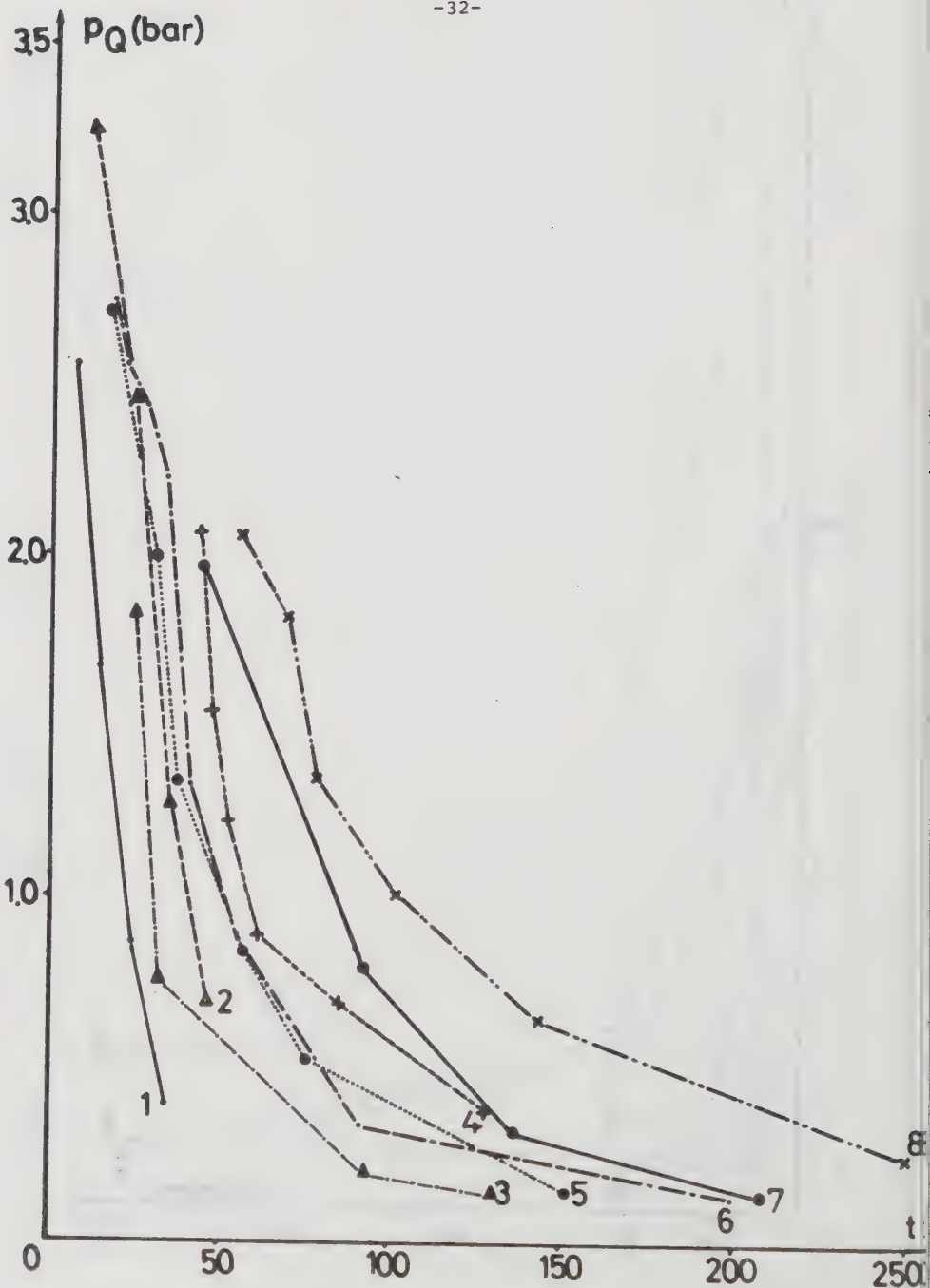


Abb. 1

Q.Druck pQ (bar)

Zusatz / Sprengmittel	0,5 %	1,0 %	2,5 %	5,0 %	7,5 %	10,0 %	12,5 %	15,0 %	20,0 %
1. Amylum maidis	-	0,108	0,155	0,527	0,837	1,343	1,940	2,268	2,716
2. Amylum marantae	-	0,103	0,264	0,649	1,026	1,353	1,818	2,056	-
3. Amylum oryzae	-	0,085	0,152	0,377	0,694	0,894	1,224	1,541	2,079
4. Amylum solani	-	0,140	0,399	0,876	1,333	2,231	2,441	2,552	2,745

Tabelle 1

Bruchfestigkeit pB (kp)

Zusatz / Sprengmittel	0,5 %	1,0 %	2,5 %	5,0 %	7,5 %	10,0 %	12,5 %	15,0 %	20,0 %
1. Amylum maidis	-	6,55	5,7	5,15	5,00	4,4	4,05	3,6	3,2
2. Amylum marantae	-	5,35	4,8	4,6	3,5	3,0	3,0	2,7	-
3. Amylum oryzae	-	4,95	4,85	4,8	4,55	4,3	4,05	4,25	3,75
4. Amylum solani	-	5,75	5,05	4,6	4,3	4,1	3,65	3,5	3,0

Tabelle 2

Zerfallszeit (s)

Sprengmittel \ Zusatz	0,5 %	1,0 %	2,5 %	5,0 %	7,5 %	10,0 %	12,5 %	15,0 %	20,0 %
1. Amylum maidis	-	600	152	76	58	38	31	25	17
2. Amylum marantae	-	600	250	144	103	79	70	56	-
3. Amylum oryzae	-	600	332	129	86	62	53	48	44
4. Amylum solani	-	200	92	56	42	34	28	22	18

Tabelle 3

Q. Druck pQ (bar)

Zusatz / Sprengmittel	0,5 %	1,0 %	2,5 %	5,0 %
1. Amberlite IRP-88^{R}	0,694	1,273	2,450	3,244
2. Kollidon CL^{R}	0,139	0,199	0,759	1,821
3. Polyplasdone XL^{R}	0,400	0,871	1,688	2,594
4. Polyplasdone XL^{R} (über 315 µm)	0,367	0,714	1,765	2,938
5. Polyplasdone XL-^{R} spezial 499	0,326	0,628	1,556	2,637
6. Polyplasdone INF^{R}	0,148	0,317	0,802	1,970

Tabelle 4

Bruchfestigkeit pB (kp)

Zusatz / Sprengmittel	0,5 %	1,0 %	2,5 %	5,0 %
1. Amberlite IRP-88^{R}	5,05	5,05	3,9	2,9
2. Kollidon CL^{R}	5,3	5,3	5,5	5,4
3. Polyplasdone XL^{R}	6,3	4,3	4,1	3,6
4. Polyplasdone XL^{R} (über 315 µm)	5,2	5,1	5,0	4,5
5. Polyplasdone XL-^{R} spezial 499	5,6	5,3	4,8	4,8
6. Polyplasdone INF^{R}	6,0	5,7	6,05	6,0

Tabelle 5

Zerfallszeit (s)

Sprengmittel \ Zusatz	0,5 %	1,0 %	2,5 %	5,0 %
1. Amberlite IRP-88^{R}	47	36	25	12
2. Kollidon CL^{R}	130	97	33	25
3. Polyplasdone XL^{R}	35	25	15	7
4. Polyplasdone XL^{R} (über 315 µm)	37	27	15	8
5. Polyplasdone XL-^{R} spezial 499	43	30	17	8
6. Polyplasdone INF^{R}	208	137	93	45

Tabelle 6

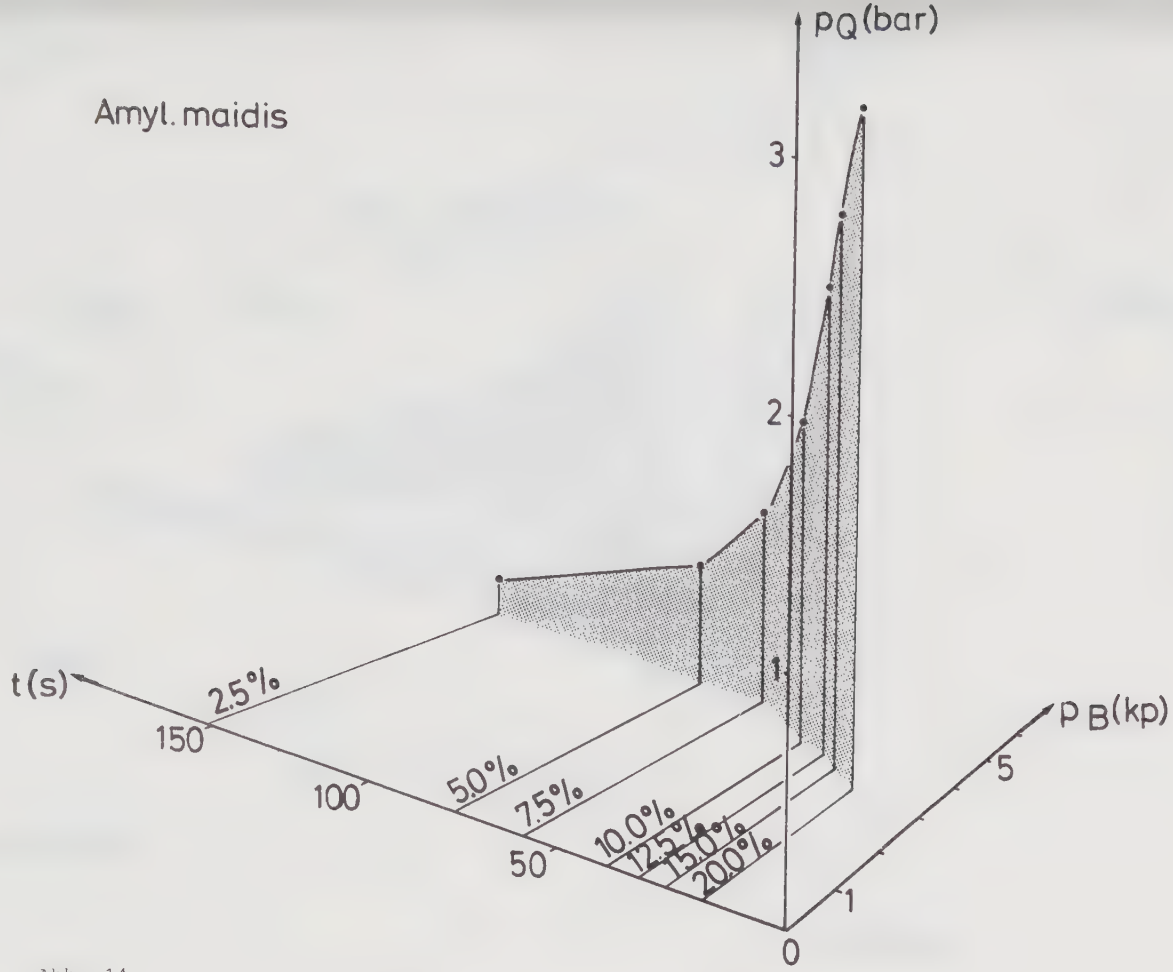

Amyl. maidis
pQ(bar)
3
2
1
0
t(s)
150
100
50
2.5%
5.0%
7.5%
10.0%
12.5%
15.0%
20.0%
pB(kp)
1
5

Abb. 14

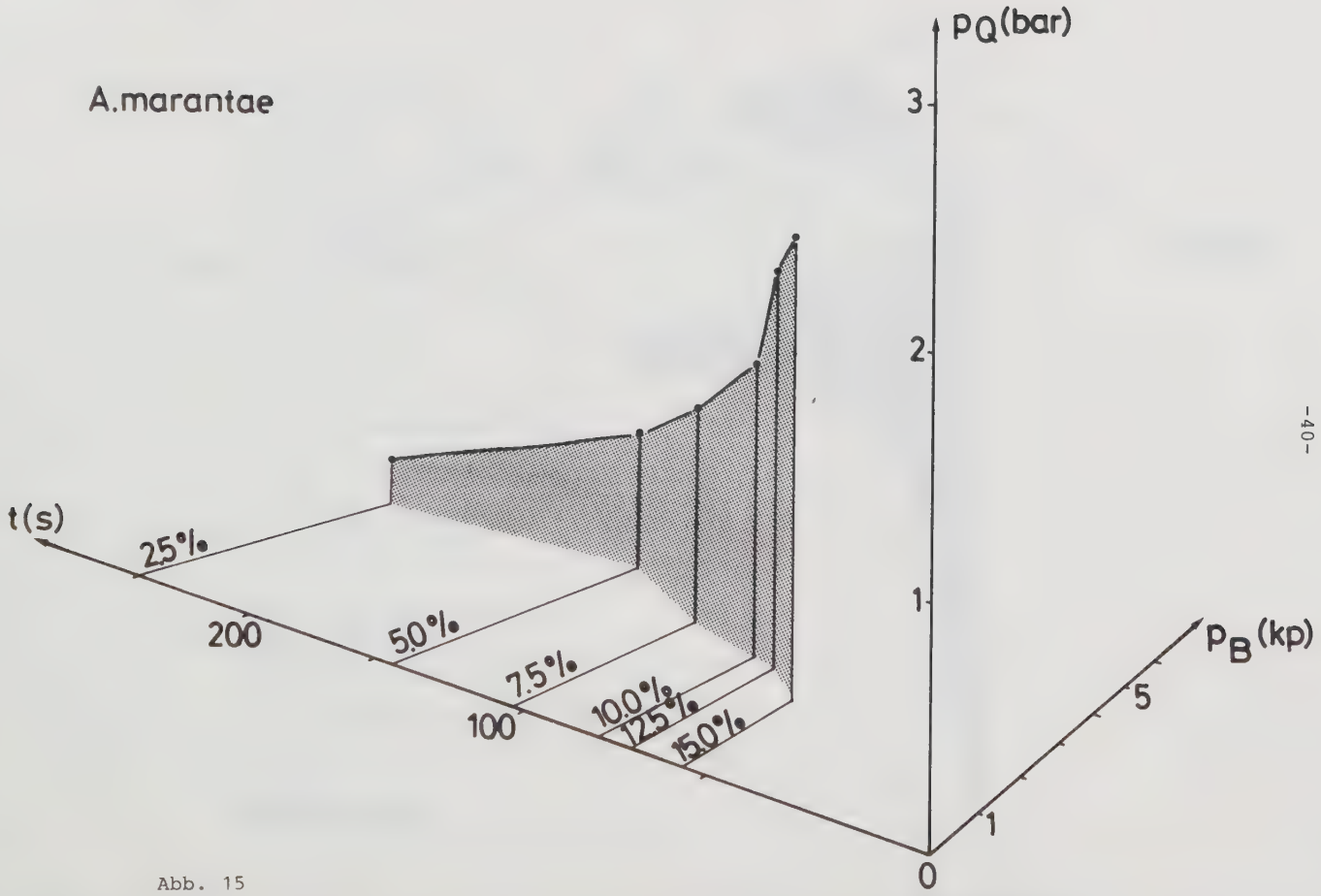


Abb. 15

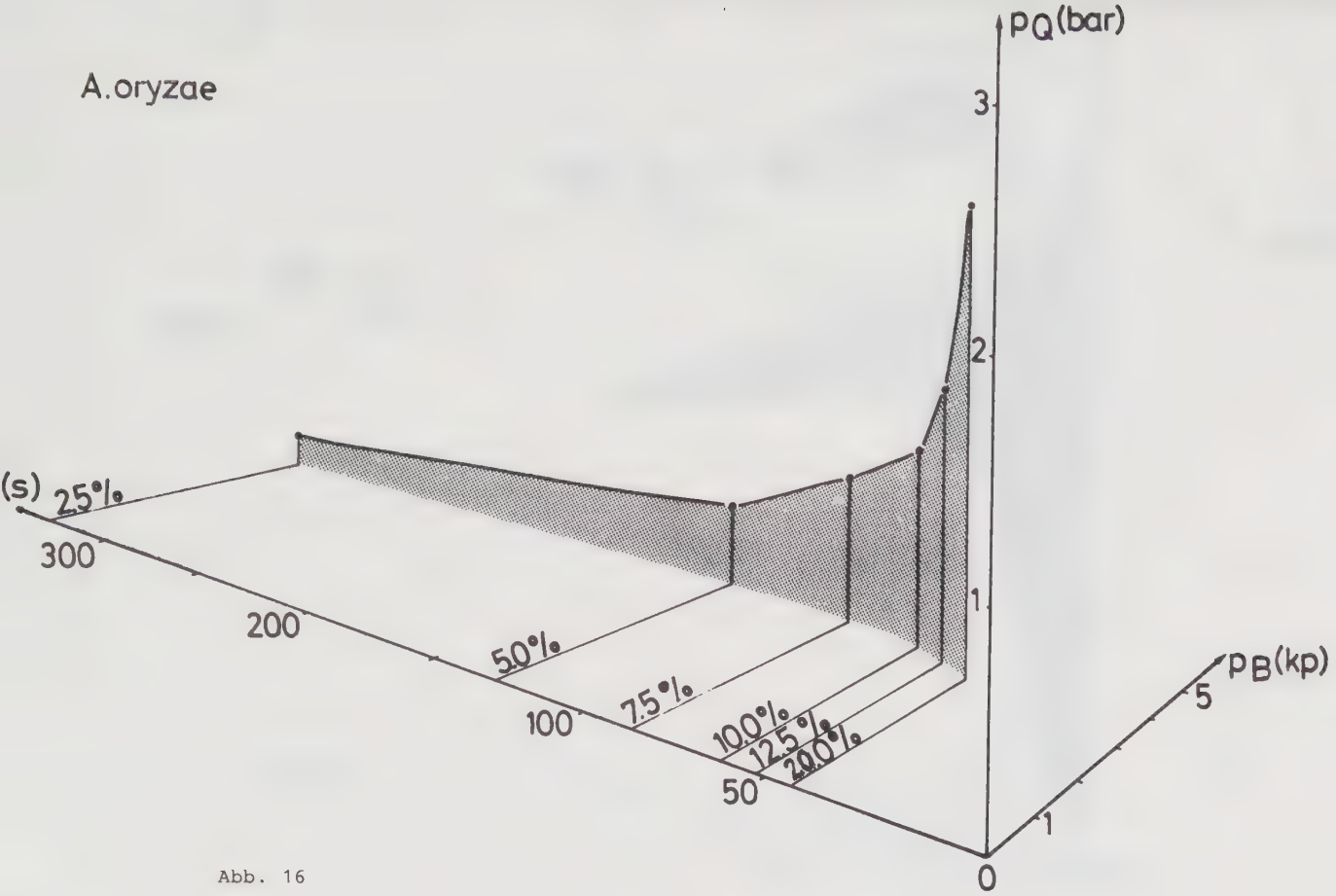


Abb. 16

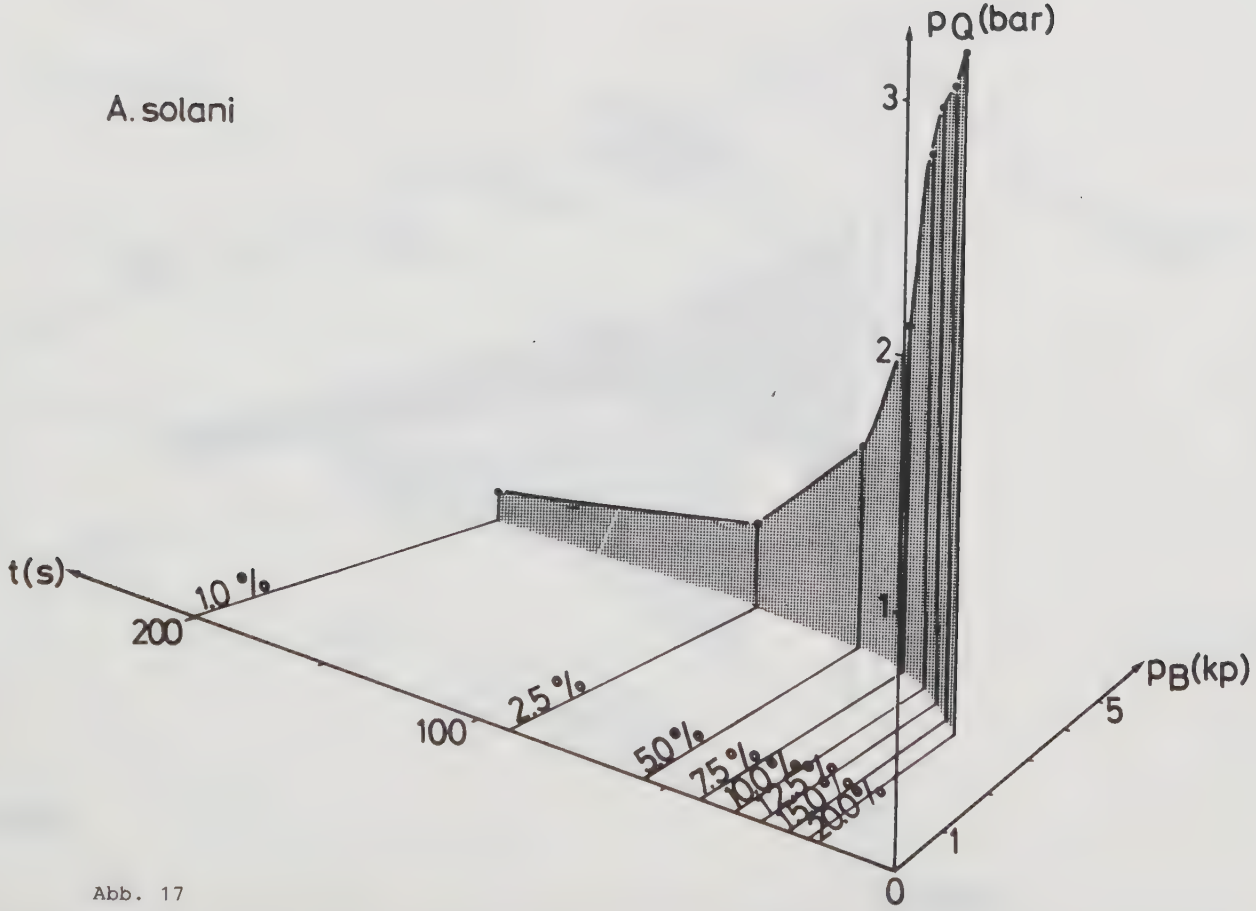
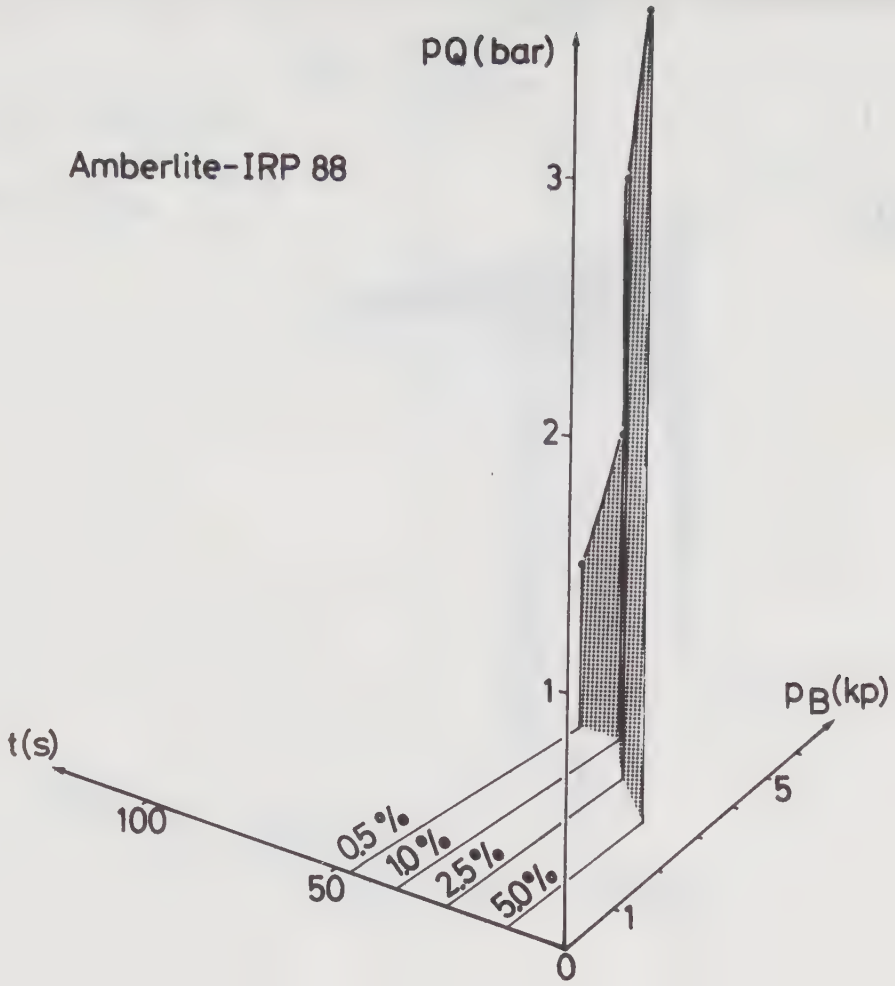
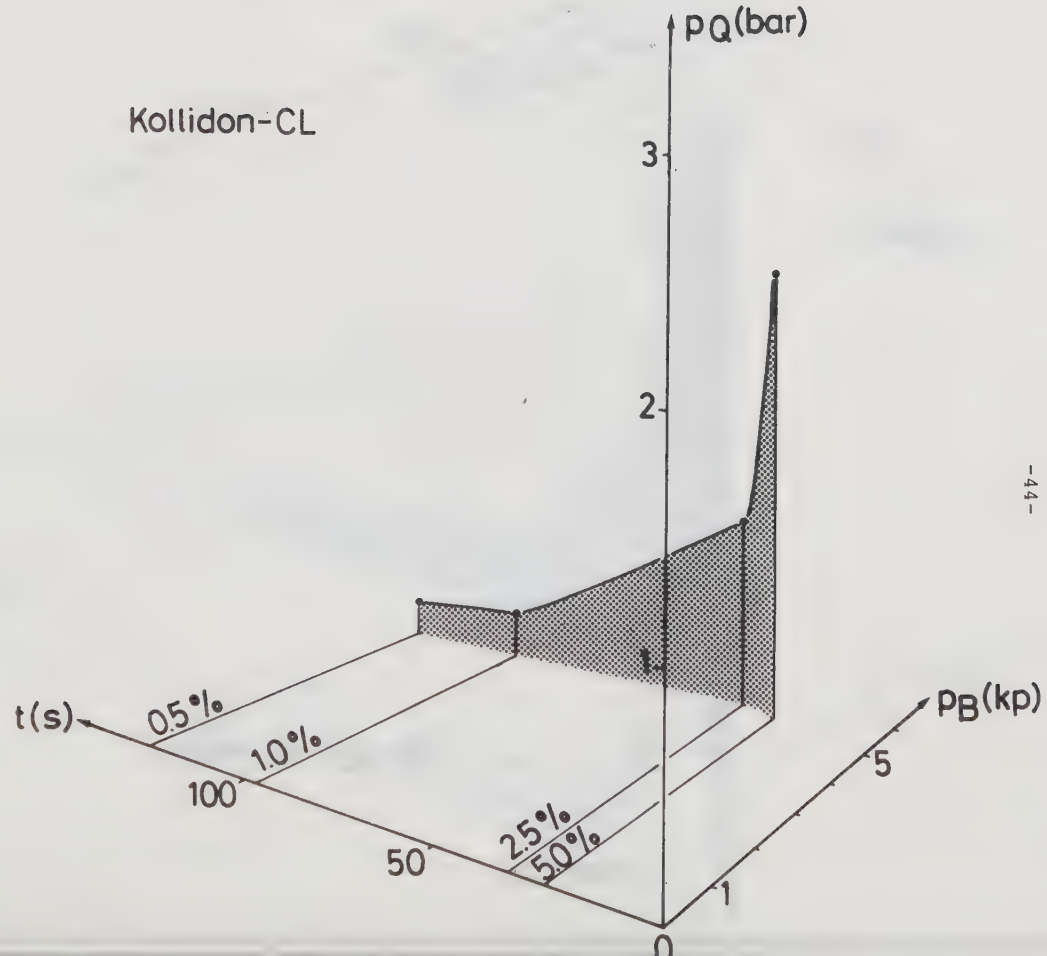

A. solani
pQ(bar)
3
2
1
0
t(s)
200
100
1,0 %
2,5 %
5,0 %
7,5 %
10,0 %
12,5 %
15,0 %
20,0 %
pB(kp)
5
1

Abb. 17


PQ(bar)
Amberlite-IRP 88
3
2
1
P_B(kp)
5
1
0
t(s)
100
50
0.5%
1.0%
2.5%
5.0%


Kollidon-CL
pQ(bar)
3
2
1
t(s)
0.5%
1.0%
100
50
2.5%
5.0%
pB(kp)
5
1
0

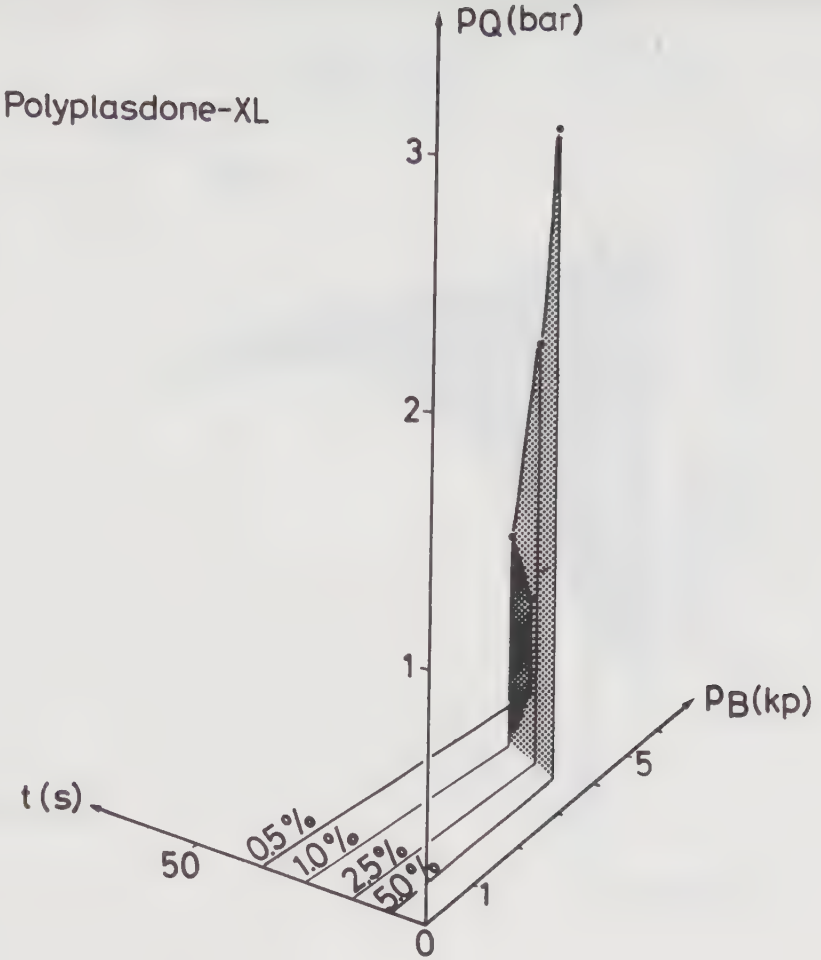


Abb. 20

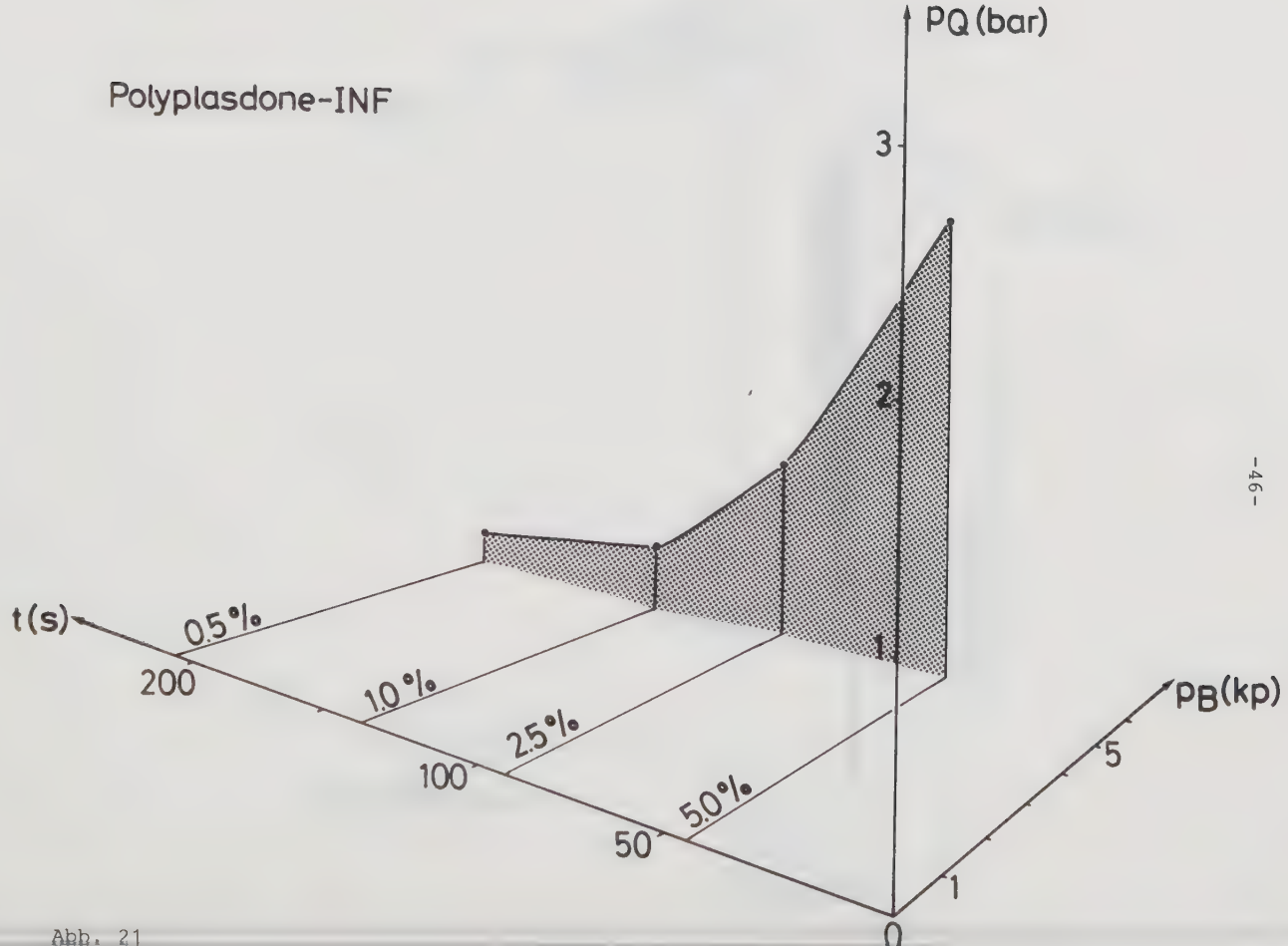


Abb. 21

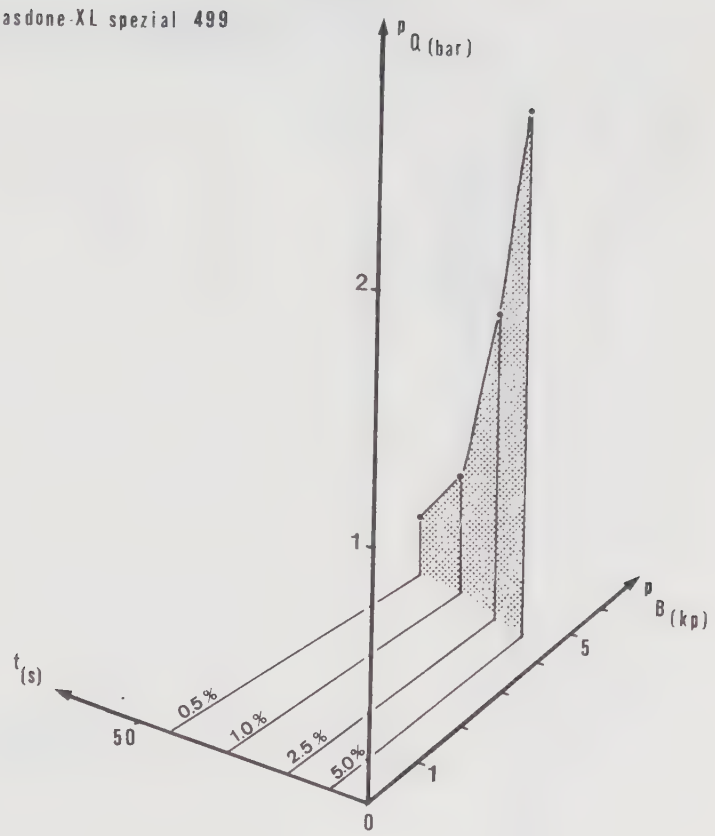

Polyplasdone-XL spezial 499
p_Q (bar)
2
1
p_B (kp)
5
1
0
$t_{(s)}$
50
0.5 %
1.0 %
2.5 %
5.0 %

Abb. 22

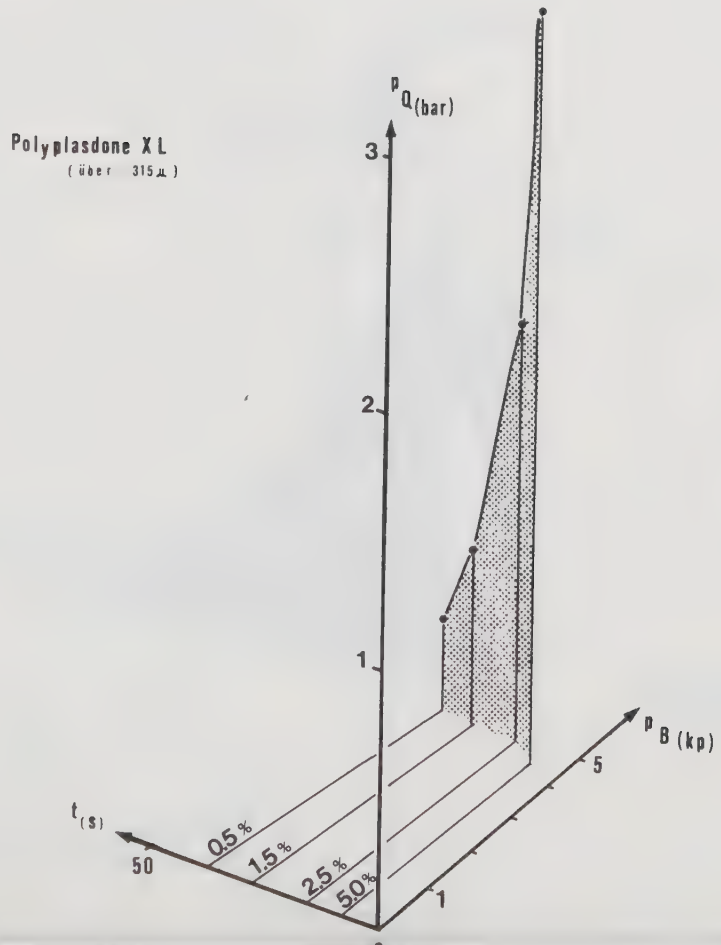


Abb. 23

Tablette Emcompress + 1,0% MgSt. + Sprengmittel (5%) (400 mg)

Sprengmittel	Korngröße µm	Q.Druck (bar)	Zerfallszeit (s)	Bruchfestigkeit (kp)
1. Polyplasdone -XL	30-400	2,597	7	3,6
2. Polyplasdone -XL Spezial 499	50-200	2,637	8	4,8
3. Polyplasdone -XL	über 315	2,938	8	4,5
4. Polyplasdone -INF	unter 10	1,970	45	6,0
5. Kollidon-CL	-	1,821	25	5,4
6. Amberlite IRP-88	70-80	3,244	12	2,9
7. Amylum maidis	10-25	0,527	76	5,15
8. Amylum marantae	30-50	0,649	144	4,6
9. Amylum oryzae	2-10	0,377	129	4,8
10. Amylum solani	20-185	0,876	56	4,6

Tabelle 7

Tablette Emcompress + 1,0% MgSt + Sprengmittel (5%) (400 mg)

Sprengmittel	Korngröße µm	Q.Druck (bar)	Zerfallszeit (s)	Bruchfestigkeit (kp)
1. Amylum solani	20-185	0,876	56	4,6
2.	100-200	1,137	45	4,6
3.	63- 80	0,945	57	4,6
4.	20- 50	0,755	63	4,8

Tabelle 8

Dabei ist zunächst deutlich die Überlegenheit der synthetischen Polymere wegen ihres sehr hohen Quellungsdruckes schon bei niedrigen Konzentrationen zu erkennen.

5.3.1 Einfluß der Korngröße der Sprengmittel auf Quellungsdruck, Zerfallzeit und Bruchfestigkeit

Zu weiteren Untersuchungen standen mir folgende Polyplasdonarten zur Verfügung:
a) Polyplasdone XL Spezial 499 und
b) Polyplasdone XL Spezial (über 315 µm).

Die Polyplasdone waren chemisch identisch , unterschieden sich jedoch hinsichtlich der Korngröße. Polyplasdone XL Sp. 499 besaß eine Korngröße zwischen 50 und 200 µm. Polyplasdone XL über 315 µm.Nach der vorher beschriebenen Methode wurden von diesen Produkten Tabletten mit verschiedenen Konzentrationen (0,5; 1,0; 2,5; 5%) hergestellt und jeweils die Quellungsdrücke, Zerfallszeiten und Bruchfestigkeiten bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabellen 4, 5, 6, 7 wiedergegeben. Es zeigte sich, daß der Quellungsdruck von der Korngröße abhängig ist.
Anhand der Beobachtungen der Polyplasdone wollte ich auch den Einfluß der Korngröße bei Kartoffelstärke ermitteln. Ich klassierte Kartoffelstärke (20-50; 63-80; 100-185 µm) und stellte Tabletten mit je 5% Zusatz her.
Dabei zeigte sich, daß die kleinere Korngröße niedrigere Quellungsdrücke, die größeren Körner größere Quellungsdrücke ergaben (s. Tab. 8). Dies ist umso interessanter, als nach (12) kleinere Stärkekörner ein größeres Quellvolumen erreichen als größere Körner.

6 Drucklose Messung der Volumenzunahme der Tablette

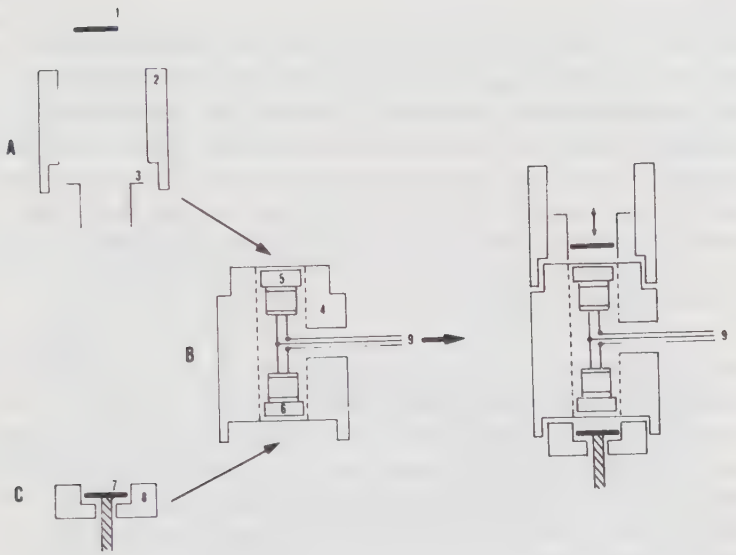
Obwohl bereits klar war, daß gute Tablettenzerfallhilfsmittel einen großen Quellungsdruck, nicht aber eine besondere Volumendilatation entfalten müssen, wurde der Versuch unternommen, die Volumenzunahme von Tabletten beim Quellen auf drucklose Art zu messen. Dazu entwickelte ich ein Meßsystem, das wie folgt aufgebaut war: (s. Abb. 24).

Teil A bestand aus einem kleinen Plexiglaszylinder von 10,1 mm lichter Weite und einem größeren Zylinder, der mit Teil B zu verschrauben war. Der innere Zylinder diente zur Aufnahme der Tablette, wobei man in den äußeren Zylinder Wasser zugeben konnte. Der innere Zylinder lag fest auf dem Boden des zur Wasseraufnahme vorgesehenen Zylinders auf, war jedoch am unteren Rande perforiert, so daß bei der Durchführung des Versuchs Wasser in den Innenzylinder eindringen konnte. Vor Beginn des Experiments wurde auf die im inneren Zylinder befindliche Tablette eine runde ferromagnetische Metallscheibe von 10 mm Ø und 0,5 mm Dicke aufgelegt, die nach oben und unten frei beweglich war.

Im Teil B wurde jeweils in Boden und Deckenplatte ein tastloser Wegaufnehmer Tr 10* eingelassen (79) und an eine Meßbrücke(Philips PR 9307 Trägerfrequenz 5 kHz), die mit einem Schreiber (Kompensograph III-Siemens) verbunden war, angeschlossen.

---

* Fa. Hottinger Baldwin Messtechnik GmbH, Darmstadt



1 u. 7	Metallscheibe
2 u. 3	Plexiglaszylinder
5 u. 6	Inductive tastlose Wegaufnehmer Tr 10
9	Zur Brücke

Abb. 24: Apparatur zur drucklosen Messung der Volumenzunahme (Erklärung siehe Text)

6.1 Eichung

Die Wegaufnahme wurde so geeicht, daß die obere Metallscheibe an eine Mikrometerschraube angeheftet und damit definierte Abstände eingestellt wurden. Bei bestimmten Abständen wurde die Brücke durch Drehen der Rändelschraube abgeglichen und mit der Mikrometerschraube die Abdeckplatte abgehoben. Hierbei zeigte sich, daß nur bis zu einer Entfernung von 5 mm eine lineare Kurve zu erhalten war.

6.2 Versuchsdurchführung

Eine Tablette von 10 mm Ø und einer Steghöhe von 2,7-2,9 mm wurde in das Probengefäß gegeben und eine Metallscheibe (Gewicht 250 mg) aufgelegt. Der Abstand der Scheibe wurde mit der Rändelschraube abgeglichen und 0,3 ml Wasser zugegeben. Die quellende Tablette hob die Metallscheibe an, und auf dem Schreiber konnte der Quellungsverlauf abgelesen werden. Dabei zeigte sich, daß die Quellung nicht gleichmäßig verlief, obwohl das Wasser gleichmäßig in die Tablette eindringen konnte.
Die ohnedies nicht mehr relevanten Versuche verliefen unbefriedigend, so daß sie abgebrochen wurden.

Zur Messung der Volumenzunahme von makromolekularen Filmen oder anderer gleichmäßig quellender Substanzen z.B. Cellulose, wäre diese Versuchsanordnung jedoch gut geeignet.

7 Fotografische Darstellung der Quellvorgänge bei Tabletten

Die Beobachtung der ungleichmäßigen Ausdehnung der Tabletten brachte mich auf die Idee, den Quellungsvorgang fotografisch festzuhalten. Dazu ließ ich folgende Apparatur anfertigen:

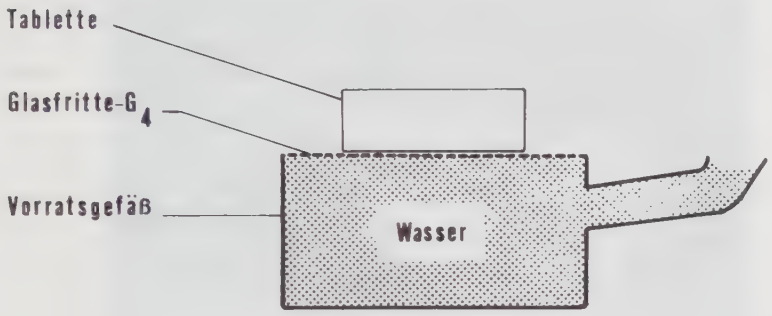


Abb. 25: Apparatur zur fotografischen Aufnahme quellender Tabletten (Erklärung s. Text).

Es handelt sich dabei um ein Vorratsgefäß für Wasser, das oben mit einer Glasfritte G_4 verschlossen war. Seitlich war die Einfüllöffnung angebracht, die es gestattete, Wasser ohne Luftblasen einzufüllen (s. Abb. 25).
Die Tablette wurde auf die Fritte gelegt und konnte nun das Wasser langsam aufnehmen. Dabei zeigten die Tabletten unterschiedliches Verhalten bei den verschiedenen Sprengmitteln.

7.1 Auswertung der Untersuchungsregebnisse

Wie aus den Bildern zu ersehen ist, treten zum Teil große Risse im Tablettengefüge auf, so daß eine Auswertung des Quellvolumens mit der unter 6. beschriebenen Apparatur

nicht möglich war. Durch diese Risse war auch eine Auswertung der Fotografien zur Bestimmung des Quellvolumens nicht zu denken. Die Rissbildung ist bereits von Brenner (80) in Pillen, und von Lowenthal et al (81), Führer (82), Ganderton et al. (83) und Hess (84) übereinstimmend beschrieben worden.

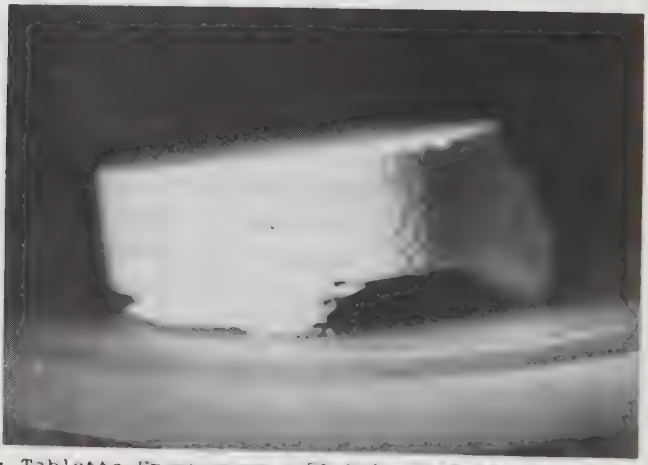


Bild 4: Tablette Emcompress + 5% Polyplasdone-XL nach 5 sec.

Bild 5: Tablette Emcompress + 5% Polyplasdone-XL nach 10 sec.

8 Kalorimetrische Messungen

Ausgehend von der Theorie von Matsumaru (24) und dem bei (26) erwähnten Monitum der fehlenden Energiefreisetzung während des Quellvorganges, führte ich kalorimetrische Untersuchungen durch. Quellungs- wie Lösungsvorgänge gehorchen mindestens im Anfangsstadium denselben Gesetzmäßigkeiten. Wärmetönungen, die hier auftreten, sind entweder positiv, negativ oder fehlen. Üblicherweise, werden Wärmetönungen mit Hilfe hoch empfindlicher elektrischer Meßfühler bestimmt (85, 86, 87, 88, 89). Hierbei können Elemente vom Type der Heißleiter NTC - Thermistoren, der PTC oder auch Widerstands-Thermoelemente eingesetzt werden. Für meine Messungen setzte ich Heißleiter NTC-Thermistoren Typ M 867 (Fa. Siemens) ein, die durch besondere Empfindlichkeit, kurze Ansprechzeit und erforderliche Kleinheit ausgezeichnet sind.

8.1 Adiabatische Untersuchung mit einem Mikrocalorimeter

Zur Bestimmung der bei der Benetzung der Tablette entstehenden Wärmeentwicklung baute ich unter Einsatz oben genannter Meßfühler zunächst folgende Apparatur. (Abb. 26).
In ein speziell für diesen Versuch angefertigtes Dewar-Gefäß mit einem Fassungsinhalt von 50 ml wurden 10 ml Wasser eingefüllt. Die Öffnung des Dewar-Gefäßes wurde durch einen Teflonpfropfen luftdicht verschlossen, so daß eine Beeinflussung der Innentemperatur von außen ausgeschlossen werden konnte. In den Teflonpfropfen wurden zwei Zusätze eingebaut. Zum einen ein hochempfindlicher Thermistor, der mit Hilfe eines dünnen Metallröhrchens in den flüssigkeitsgefüllten Bereich des Dewar- Gefäßes eingebracht wurde und durch den somit die Wassertemperatur exakt gemessen werden konnte, und zum zweiten eine doppelwandige Plexiglasröhre, die oberhalb des Flüssigkeitsbereichs endete und wie folgt beschrieben wird.

Das beidseitig geöffnete Plexiglasröhrchen bestand aus zwei Teilen, einem äußeren, der im Teflonpfropfen fest verankert war und ihn nach oben hin nur um wenige mm überragte, und einem inneren, massiven Teil, in den an einer Seite eine genau passende Einbuchtung in der Größe einer Tablette eingearbeitet war, und der mittels einer Feder nach unten so durchgedrückt werden konnte, daß sich die Einbuchtung außerhalb des äußeren Röhrchens befand.

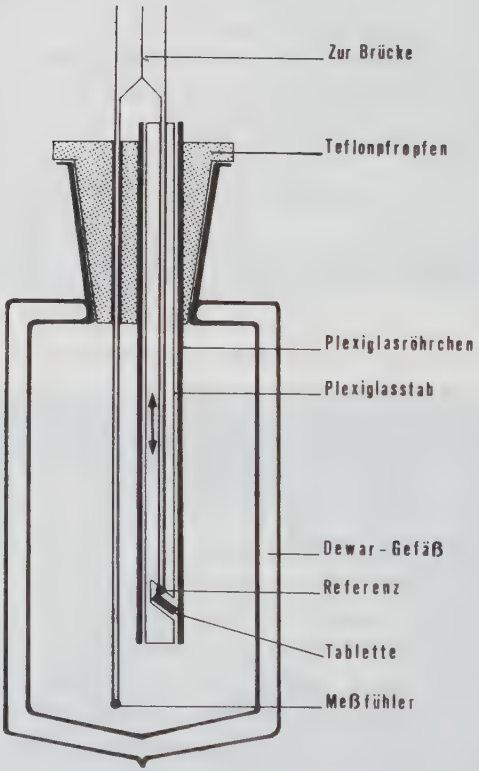


Abb. 26

Ein zweiter Thermistor wurde in den massiven Teil des Plexiglasröhrchens eingeführt und endete genau in der Mitte der zur Aufnahme der Tablette gedachten Einbuchtung. Er diente als Vergleichsmesser für den die Wassertemperatur registrierenden Thermistor.
Die beiden Thermistoren wurden über eine Meß-Brücke (Philips-Meßbrücke PR 9307) mit einem Schreiber (Siemens Kompensograph III) verbunden.
Nach der Äquilibrierung der Thermistoren wurde mit Hilfe der Feder der massive Teil des Röhrchens nach unten bewegt, so daß die eingelegte Tablette aus ihrer Einbuchtung in den Flüssigkeitsbereich fallen konnte und dort zu quellen begann.
Nach Abschluß der Experimente stellte sich jedoch heraus, daß die beschriebene Apparatur gewisse Mängel aufwies, die sie für derartige Versuche ungeeignet erschienen ließen.
Die Fehlerquellen lagen einerseits darin, daß der Referenzthermistor beim Herunterdrücken des massiven Inneren des Plexiglasröhrchens bewegt wurde und sich dadurch Reibungswärme ergab, andererseits aber auch darin, daß die Tablette beim Fallen ins Wasser eine störende Bewegung auslöste und die Äquilibrierung veränderte. So entstandene Schreiberausschläge machten die Auswertung unmöglich.
Außerdem konnte trotz aller Vorsichtsmaßnahmen eine leichte Beeinflussung der im Dewar-Gefäß herrschenden Temperatur durch die Außentemperatur nicht verhindert werden.
Aus diesem Grund entschied ich, statt adiabatisch isothermisch zu arbeiten.

8.2 Isothermische Untersuchung mit einem Mikrocalorimeter

Zur isothermischen Messung der bei Benetzung von Feststeoffen auftretenden Wärmeänderungen entwickelte ich eine Apparatur, die wie folgt beschrieben ist. Diese gleicht etwa einer von Wasilewski und Ishii (90, 91) entwickelten Apparatur, mit deren Hilfe sie Wärmetönungen bei Titrationen be-

stimmten.
Die Apparatur besteht aus einem unteren zylinderförmigen Teil, in dem zwei kleine Glasbecher in einen Isolierstoff (Hartparaffin: Schmelzpunkt 78 °C) eingesetzt werden.
Der obere Teil, der drei Auslässe hat, wird mit dem unteren Teil dicht verbunden.
Durch zwei der drei oberen Auslässe gehen Glasröhren, in derem Inneren jeweils zwei isolierte Kabel zu zwei Thermistoren (Fa. Siemens: Heißleiter/(NTC)/M 867; Widerstand 10 Kilo-Ohm) führen, die in gleicher Höhe im Zentrum der Probenbecher fixiert sind. Die beiden Glasröhren sind luftdicht verschlossen. Die beiden Thermistoren sind wiederum mit einem Schreiber (Siemens Kompensograph III) über eine Trägerfrequenz-Meßbrücke verbunden.
Die beiden Thermistoren sind über diese Brücke kompensiert und dienen der Messung der Temperaturdifferenz (ΔT). In den dritten Auslaß münden drei Teflonschläuche (Innendurchmesser = o,5 mm), von denen zwei jeweils mit einer Mikrospritze (1 ml Fassungsvermögen, geteilt in 100 Einheiten) verbunden sind. Die beiden Spritzen wurden miteinander so verbunden, daß man gleichzeitig und gleichmäßig einspritzen konnte. Der dritte Schlauch war für den Druckausgleich vorgesehen.(Abb. 27).

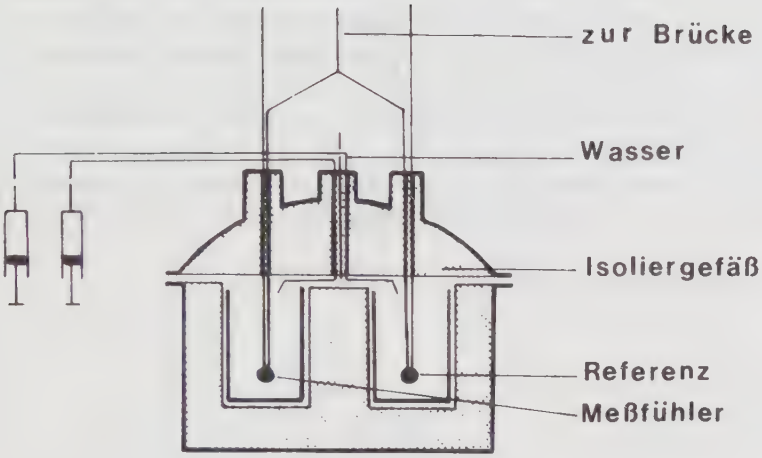


Abb. 27

8.2.1 Eichung der Thermistoren

Die Eichung der Temperaturfühler nahm ich gegen ein Beckmann-Thermometer vor. Zu diesem Zweck tauchte ich den Thermofühler und das Beckmann-Thermometer in ein großes Reagenzglas, das mit Silikonöl gefüllt war, um die Schaltschwankungen des Wasserbades auszuschließen. Das Reagenzglas temperierte ich mit dem Wasserbad und stellte verschiedene Temperaturen ein. Auf den Schreiber entsprach 1 cm Ausschlag 0,05 °C. Dann überprüfte ich die Temperaturkonstanz des Wasserbades.
Die Temperaturschwankungen betrugen 0,002 °C.

8.2.2 Untersuchung der Quellungswärme

In den Meßbecher wurden 25 mg Substanz eingewogen und auf 25 °C temperiert; danach wurden 0,2 ml Wasser, das

auf der gleichen Temperatur war, langsam eingespritzt. In das Referenzgefäß wog ich 25 mg Glaspulver ein und versetzte es synchron mit 0,2 ml Wasser. Die Temperaturdifferenz zwischen Probe und Referenzsubstanz wertete ich auf dem Schreiber aus.
In gleicher Weise wurden Tabletten mit 5%igem Zusatz des Sprengmittels kalorimetrisch geprüft. Das Maximum der Peakhöhe am Schreiber wurde als Maß für die Enthalpieänderung betrachtet und in Tabelle 9 zusammengestallt.

ΔT bei der Tablette Emcompress + 1,0% MgSt + 5,0% Zusatz von Sprengmitteln

Zusatz / Sprengmittel	5,0%
Polyplasdone XL	0,45 °
Amberlite IRP-88	0,38 °
Kollidon CL	0,65 °
Polyplasdone INF	0,63 °
Kieselgel	0,38 °

Tabelle 9

Die Tabletten mit Kieselgel gaben dieselbe Enthalpieänderung wie die mit Amberlite. Betrachtet man aber den Quellungsdruck der Tabletten, so liegt er bei Kieselgel-Tabletten bei 60 mbar, bei der mit Amberlite um 3 bar. Die Zerfallszeit der beiden lag über 10 Minuten bzw. 12 Sekunden. Daraus sieht man, daß die Wärmetönung eines Stoffes keinen Einfluß auf den Zerfall hat, wie von Matsumaru (23, 24) behauptet wird.

8.3 Spezialfall Bentonit * (96)

Bentonit ist ein wasserhaltiges Tonerdesilikat, das zu den Montmorilloniten zu rechnen ist. Die chemische Zusammensetzung entspricht etwa Rohkaolin, aber es unterscheidet sich von Kaolin durch schichtförmigen Aufbau des Kristallgitters. Bentonit gehört zu den Dreischichtsilikaten, zwischen deren Schichten Wasser unter interkristalliner Quellung eingelagert werden kann.

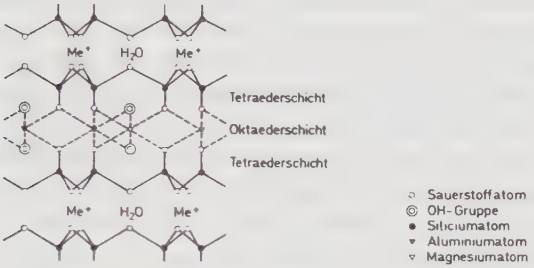


Abb. 28 : Schichtaufbau von Montmorillonit (105)

Der Kristall vergrößert sein Volumen (8- bis 10fach) in einer Richtung und zieht sich bei Wasserentzug wieder zusammen. Die Kristallblättchen der Bentonite besitzen eine sehr große spezifische Oberfläche (100-300 m^2/g), die nach Quellung noch vergrößert ist (92). Dadurch kann Bentonit das Vielfache seines Gewichts an Wasser aufnehmen, und durch Quellung eine hochplastische Masse bilden, die sich bei weiterem Wasserzusatz in ein thixotropes Gel umwandelt.

In Deutschland bergmännisch gewonnenes Bentonit ist Calciumbentonit und nach entsprechender Aufbereitung als Bentonit A im Handel. Werden die Calcium-Ionen nach bestimmten Verfahren

---

* Fa. Erbslöh & Co, Geisenheim (BRD)

gegen Natrium-Ionen ausgetauscht, so erhält man Aktiv-Bentonit B (Natrium-Bentonit) (96).
Feinstein und Bartilucci (93) empfehlen Bentonit als Tablettensprengmittel. So untersuchte ich Bentonit A und Aktiv-Bentonit B als Sprengmittel. Obwohl sie eine gute Fähigkeit zur Wasseraufnahme und dabei gute Volumenzunahme besitzen, erwiesen sie sich nicht als gute Sprengmittel. Mit einem Zusatz von jeweils 2,5% und 5,0% Bentonit A oder Aktiv-Bentonit B zeigten die Tabletten einen sehr langsamen Anstieg bei der Messung des Quellungsdruckes und die Zerfallszeit lag bei über 15 Minuten. Der langsame Anstieg bei der Quellungsdruckmessung war durch die Gelbildung des Bentonits bedingt; das behindert den Wassereintritt und damit den schnellen Zerfall der Tabletten.
Die Feststellung, daß Bentonit ein schlechtes Sprengmittel ist, stimmt überein mit Wai, DeKay und Benker (94). Khan et al. (95) stellten fest, daß ein gutes Sprengmittel eine gute Wasseraufnahmefähigkeit und Volumenzunahme besitzen soll, aber keine Adhäsionskraft ausüben darf. Obwohl Bentonit gut Wasser aufnimmt und quillt, bildet es aber so feste Gele, daß die Tablette bei der Zerfallsprüfung nicht durch das Sieb durchfällt.
Die Bentonite stellten eine Besonderheit bei der Mikrocalorimetrie dar. Jeweils 50 mg Bentonit A und Aktiv-Bentonit B wurden in dem Meßbecher des Kalorimeters äquilibriert. Beim Einspritzen des Wassers (0,15 ml), zeigte Bentonit A eine positive Wärmetönung, aber Aktiv-Bentonit B eine kleine positive und dann sofort eine negative Wärmetönung (Abb. 29).
Mit 0,01 M Natriumchlorid-Lösung* sind die Peaks am Schreiber deutlich und mit 0,001 M Natriumchlorid-Lösung noch deutlicher (s. Abb. 29). Die Versuche wurden unter den selben Bedingungen (25 °C $\pm$ 0,002 °C) fortgeführt und die Ergebnisse waren reproduzierbar. In der vorhandenen Literatur gab es dazu keine Erklärung. Es wäre doch von großem Interesse, dieses Verhalten des Aktiv-Bentonit B mit anderen Salzen z.B. $LiCl_2$, $BaCl_2$, $CaCl_2$ usw. weiter zu untersuchen.

*Mit Natriumchlorid-Lösung unter 0,1 M ergab Bentonit bessere Quellung (97).

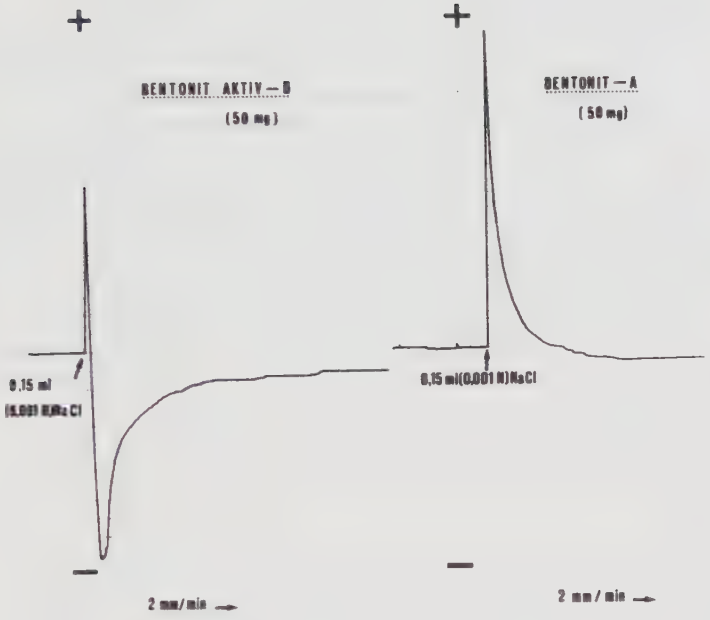


Abb. 29

Dieser Kurvenverlauf von Bentonit Aktiv B wurde ebenfalls als eine Besonderheit schon von Van Bladel et al. (104) beobachtet.

9 Diskussion der Ergebnisse

Anhand der hier vorgelegten Ergebnisse lassen sich über den Wirkungsmechanismus der Tablettenzerfallhilfsmittel folgende eindeutige Aussagen machen:
Die treibende Kraft des Tablettenzerfalls ist die Quellung, wobei nicht die erzielbare Volumendilatation sondern der Quellungsdruck, also die Kraft, ausschlaggebend ist.
Natürlich ist eine gute Porosität des Preßlings Voraussetzung für das Eindringen von Wasser und damit für das Fortschreiten der Quellung. Daß aber die Kapillarwirkung alleine keinen Tablettenzerfall bewirkt, konnte durch folgende zusätzliche Versuche bewiesen werden.
Anstelle eines Zerfallhilfsmittels wurden zwei Tablettenansätze Silicagel zu 2,5 und 5% zugesetzt. Die Tabletten ergaben bei hervorragender Saugwirkung einen Quellungsdruck von maximal 60 mbar und Zerfallszeiten von mehr als 10 Minuten. Auch auf andere Weise ließ sich zeigen, daß die Kapillarität keinen direkten Einfluß auf den Tablettenzerfall hat.
Legte man Polyplasdone^{R} und Stärke enthaltende Tabletten aus Emcompress^{R} in Alkohol, so zerfielen die Tabletten mit Polyplasdone ebenso wie in Wasser. Dagegen tritt beim Einlegen in Aceton / Glycerin kein Zerfall ein. Die Tablette mit Stärkezusatz zerfielen weder im Alkohol noch in Aceton oder Glycerin. D.h. bei gleicher Kapillarität trat der Zerfall nur dann ein, wenn das Zerfallhilfsmittel quellen konnte.
Daraus resultiert die Forderung, als Sprengmittel solche Stoffe einzusetzen, die bei 37 °C nur begrenzt quellen, nicht zur Schleim- oder Gelbildung neigen und dabei einen hohen Quellungsdruck aufweisen. Durch Auswahl geeigneter Korngrößen der Zerfallhilfsmittel kann der wirksame Quellungsdruck variiert werden.
Die beschriebene Apparatur erlaubt die schnelle, einfache und reproduzierbare Messung der Quellungsdrücke verschiedener Sprengmittelzusätze zu Tabletten. Absolute Werte werden

damit nicht erhalten und sind wahrscheinlich kaum zu erfassen. Wie oben dargelegt kann der Quellvorgang nicht hohlraumfrei eingeleitet werden. Damit aber kann ein Teil der Quellkraft sich geringfügig ausdehnender Körner in diese Hohlräume hinein "verpuffen", ohne gemessen werden zu können. Daraus erklärt sich dann auch zwanglos, daß bei größeren Körnungen größere Drücke - und damit kürzere Zerfallzeiten - als bei geringeren Korngrößen des gleichen Materials gemessen werden.
Die durchgeführten kalorimetrischen Untersuchungen sollten lediglich zeigen, daß die Freisetzung von Wärme beim Benetzen für den Zerfall der Tabletten keine Bedeutung hat. Die entwickelte Apparatur kann als Ausgangsbasis für die Untersuchung der positiven, negativen oder auch fehlenden Wärmetönungen bei Quellungsvorgängen dienen.

10 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit ist ein Beitrag zur Aufklärung des Mechanismus der Wirkung von Tablettensprengmitteln. Dabei wurden die gängigen Theorien dargelegt und ihre Widersprüche aufgezeigt.
Die vorherrschende Lehrmeinung, die sich insbesondere auf die Arbeiten von Curlin, Hüttenrauch et al. und Bánó et al. stützt, nach denen für den raschen Zerfall eine erhöhte Porosität und Kapillarität verantwortlich gemacht wird, wird widerlegt.
Bei der Prüfung der Tablette in verschiedenen Flüssigkeiten wurde ein Zerfall nur dann beobachtet, wenn das Hilfsmittel in dem betreffenden Lösungsmittel quellen konnte.
Es konnte nachgewiesen werden, daß die Porosität und Kapillarität eines Preßlings nicht Ursache des Zerfalls sein kann, sondern aufgrund des Flüssigkeitstransports ins Tabletteninnere als Voraussetzung der Quellung angesehen werden muß.
Die von einigen Autoren vertretene Quellungstheorie konnte bestätigt werden, wobei in dieser Arbeit die notwendigen Beweise experimentell dargelegt werden. Mit Hilfe einer neuen Apparatur wurde erstmals der Quellungsdruck von Tablettensprengmitteln bei Volumenkonstanz gemessen. Mit dieser Apparatur war es möglich, eine direkte Korrelation zwischen Quellungsdruck und Zerfallszeiten herzustellen.

Versuche, das Quellvolumen der Tablette drucklos zu bestimmen, wurden auch durchgeführt; es gelang jedoch nicht, eindeutige Beziehungen zum Zerfall zu ermitteln.

Desweiteren wurden die Arbeiten von Matsumaru, der die Energiefreisetzung beim Wasserzusatz für den Tablettenzerfall verantwortlich machte, widerlegt. Mit Hilfe eines Mikrocalorimeters wurde die Quellungs- und Adsorptionswärme verschiedener Hilfsstoffe gemessen. Hierbei wurde festge-

stellt, daß Stoffe mit gleicher Energiefreisetzung in einer Modelltablette zu sehr unterschiedlichen Zerfallszeiten führen.

11 Angaben zu den verwendeten Substanzen
(z.T. lt. Hersteller)

11.1. Emcompress^{R}*: (98)
Emcompress ist ein weißes, geruchloses, kristallines Pulver, das durch physikalische Behandlung von Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat hergestellt wird. (Aggregierung.)
Korngröße: zwischen 50 und 350 µm.

Siebmaschenweite µm	400	300	200	150	100	80	63	50-20
Rückstandssumme %	-	1,8	39,8	71,6	92,8	-	94,7	-

Dichte : 2,35-2,37 g ml^{-1}
Schüttvolumen: 1,22 ml g^{-1}
Stampfvolumen: 1,04 ml g^{-1}
Löslichkeit : Beinahe unlöslich in Wasser und Ethanol, wenig löslich in verdünnter Essigsäure, löslich in verdünnter Salzsäure.
pH-Wert einer 20%igen Suspension: 7,6
Wassergehalt : 2,1-4,4% (30-90 Minuten bei 105 °C) (möglicherweise z.T. Kristallwasser).

11.2. Stärke: (99)
Die einzelnen Stärkesorten sind geruchs- und geschmacklos und unterscheiden sich in Form und Größe der Stärkekörner.

A) Kartoffelstärke (Amylum Solani) ist ein weißes, glitzerndes Pulver, das zwischen den Fingerspitzen zerrieben knirscht.

B) Maisstärke (Amylum Maidis) ist ein weißes etwas feineres Pulver, das jedoch nicht glänzt.

---

* Fa. Filofarm Köln/Mülheim

C) Reisstärke (Amylum Oryzae) ist ein sehr feines, mattes, weißes Pulver.

D) Marantastärke (Amylum Marantae) ist ein feines, rein weißes, glanzloses Pulver, zwischen den Zähnen knirschend.

Korngröße:

Stärke	Größe der Stärkekörner	mittlerer Durchmesser
Kartoffelstärke	20-185 µm	35 µm
Maisstärke	10- 25 µm	15 µm
Reisstärke	2- 10 µm	5 µm
Marantastärke	30- 50 µm	40 µm

Wassergehalt : 10-16%

Hygroskopizität: Stärke nimmt in feuchter Atmosphäre bis zu 30 und mehr % Wasser auf.

11.3. Polyplasdone XL^{R}*: (100)
(Antaron 496^{R}, Polyclar AT, früher Agent AT-496, PVPP)
Polyplasdone XL ist ein quervernetztes, unlösliches Homopolymer des N-Vinyl-2-pyrrolidon.
Polyplasdone XL ist ein weißes, geschmackloses und feinkörniges (Partikelgröße 30-400 µm) Pulver.

Löslichkeit: unlöslich in Wasser, Säuren, Laugen und allen üblichen, organischen Lösungsmitteln.

---

* Fa. GAF (Deutschland) GmbH, Frechen

Desweiteren wurden von mir folgende Substanzen der Firma GAF untersucht:
Polyplasdone INF,
Polyplasdone XL Spezial 499 und
Polyplasdone XL (Partikelgröße über 315 µm).

Polyplasdone INF wird durch einen speziellen Nachvermahlvorgang hergestellt. Die chemische Zusammensetzung entspricht der von Polyplasdone XL. Die beiden Produkte unterscheiden sich lediglich durch ihre Korngröße voneinander. Bei Polyplasdone INF liegt die Partikelgröße unter 10 µm, wogegen die durchschnittliche Partikelgröße von Polyplasdone XL zwischen ca. 30-400 µm schwankt. Polyplasdone XL Spezial 499 ist zusätzlich zwischen 50-200 µm klassiert.

11.4. Kollidon CL^{R}* (101)
ist ein quervernetztes Polyvinylpyrrolidon. Bei der Polymerisation in Wasser wird die Wachstumsgeschwindigkeit des PVP-Makroradikal erhöht; dadurch wird der Einbau von chemischen Vernetzungsstellen (ausgelöst durch das bifunktionelle Monomere 2% des Vinylpyrrolidon) verlangsamt bzw. unterbleibt.
Bei der Polymerisation treten Kettenbrüche bei den vorhandenen Ketten auf und es werden neue Stellen mit Radikalcharakter produziert. So werden bereits langkettige Moleküle mit fast fertigen Molekülen erneut verknüpft.
Nach Angaben des Herstellers erhält man so ein Produkt
1) mit oberflächenreicher, poröser Struktur,
2) unlöslich in Wasser.

11.5. Amberlite IRP-88^{R}** (102)
(Früher Amberlite XE-88)
Amberlite ist das Kaliumsalz eines Kationenaustauschharzes. Es ist als feines, cremefarbiges Pulver erhältlich. Trockenes Pulver ist ohne Geschmack, wogegen wässrige Suspensionen

---

* BASF, Ludwigshafen
** Fa. Serva, Heidelberg

etwas bitter sind. Eine 10%ige Suspension in Wasser reagiert neutral.

Korngröße: bis 200 µm
Durchschnittliche Korngröße = 70-80 µm.

13 Literaturverzeichnis

1. Lippold, B.C., Einführung in die Biopharmazie, Deutscher Apotheker-Verlag, 1974, S. 23
2. Lowenthal, W., J.Pharm.Sci. 61, 1695(1972)
3. Lowenthal, W., Pharm.Act.Helv. 48, 589(1973)
4. Couveur, P., Roland, M., J.Pharm.Belg. 31, 511(1976)
5. Modrzejewski, F., Wochna, L., Pharmazie, 21, 355(1966)
6. Patel, N.R., Hopponen, R.E., J.Pharm.Sci. 55, 1065(1966)
7. Ingram, J.T., Lowenthal, W., J.Pharm.Sci. 55, 614(1966)
8. Hellmann, N.N., Boesch, T.F., Melvin E.H., J.Am.Chem.Soc. 74, 48(1952)
9. Richter, M., Augustat, S., Schierbaum, F., Ausgewählte Methoden der Stärkechemie, wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MBH Stuttgart 1968, S. 103
10. v. Czetsch-Lindenwald, H., El-Khawas, F., Tawashi, T., J.Soc.Cosmetic Chemists 16, 251(1965)
11. El-Khawas, F., Tawashi, R., v. Czetsch-Lindenwald, H., J.Soc.Cosmetic Chemists 17, 103(1966)
12. Kala, H., Hühnerbein, B., Chwojka, E., Moldenhauer, H., Pharmazie, 28, 785(1973)
13. Hüttenrauch, H., Jacob, J., Pharmazie 26, 293(1971)
14. Hüttenrauch, H., Jacob, J., Pharmazie 26, 563(1971)
15. Curlin, L.C., J.Am.Pharm.Assoc.,Sci. Ed. 44, 16(1955)
16. Bánó, T., Szarvas, T., Aradi, L., Pharm.Zh. 100, 221(1961)
17. Nogami, H., Fukuzawa, H., Nakai, Y., Chem.Pharm.Bull. 11, 1389(1963)
18. Nogami, H., Hasegawa, J., Miyamoto, M., Chem.Pharm.Bull. 15, 279(1967)
19. Nogami, H., Nagai, T., Fukuoka, E., Sonobe, T., Chem.Pharm. Bull. 17, 1450(1969)
20. Ganderton, D., Fraser, D.R., J.Pharm.Pharmac. 22, Suppl. 95 S (1970)
21. Ganderton, D., Selkirk, A.B., J.Pharm.Pharmac. 22, 345(1970)
22. Lowenthal, W., Burruss, R.A., J.Pharm.Sci. 60, 1325(1971)
23. Matsumaru, H., Yakugaku Zasshi 78, 1198(1958) zit.Chemical Abstracts 53, 3601 b (1959)
24. Matsumaru, H., Yakugaku Zasshi 79, 63(1959) zit. Chemical Abstracts 53, 7507 g (1959)
25. Hirata, G., Yakugaku Zasshi 90, 661(1971) zit. Chemical Abstracts 63, 59275 d (1970)

26. Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P., "Pharmazeutische Technologie", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978, S. 374

27. Lachmann, L., Liebermann, H.A., Kanig, G.L., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lea and Febriger, Philadelphia 1976, S. 329

28. Crossland, L.B., Favor, H.H., Cereal Chem. 25, 213(1948)

29. Hall, D.M., Sayre, J.G., Textile Res.J. 41, 404(1971)

30. Hofstee, J., Die Stärke 5, 83(1953)

31. Kämpf, P., Pharm.Act.Helv. 10, 195(1935)

32. Sager, H., Pharm.Act.Helv. 24, 334(1949)

33. Berry, H., Ridout, C.W., J.Pharm.Pharmacol 2, 619(1950)

34. Gross, H.M., Becker, C.H., J.Am.Pharm.Assoc.,Sci.Ed 41, 157(1952)

35. Münzel, K., Deutsche Apoth.-Ztg. 93, 320(1953)

36. Mazurek, I., Pharmazie 9, 41(1954)

37. Münzel, K., Kägi, W., Sci.Pharm. 24, 237(1956)

38. Kennon, L., Swintowsky, J.V., J.Am.Phar.Assoc., Sci.Ed.47 396(1958)

39. Crisafi, R.C., Becker, C.H., J.Am.Pharm.Assoc., Sci.Ed.47 363(1958)

40. Awe, W., Stepke, K., Pharm.Ind. 21, 368(1958)

41. Fakouhi, T.A., Billups, N.F., Sager, R.W., J.Pharm.Sci. 52, 700(1963)

42. Malý, J., Janečková, J., A.P.V. Informationsdienst 12, 158(1964)

43. Jaminet, Fr., J.Pharm.Belg. 19, 144(1964)

44. Chalabala, M., Malý, J., Pharm.Ind. 28, 542(1966)

45. Führer, C., Erikson, G., Pharm.Zh. 107, 641(1968)

46. Commons, K.C., Bergen, A., Walker, G.C., J.Pharm.Sci. 57 1253(1968)

47. Sümegi, G., Kedvessy, G., Pharmazie 25, 544(1970)

48. Khan, K.A., Rhodes, C.T., J.Pharm.Sci. 64, 447(1975)

49. Khan, K.A., Rhodes, C.T., J.Pharm.Sci. 65, 1835(1976)

50. Hill, P.M., J.Pharm.Sci. 65, 1695(1976)

51. Sangkar, S.A., Sarli, S., Sheth, P.R., J.Pharm.Sci. 61, 939(1972)

52. Nürnberg, E., Pharm.Ind. 34, 193(1972)

53. Erdös, S., Bezegh, A., Pharm.Ind. 39, 1130(1977)

54. Rumpf, H., Chemie Ing. Techn. 30, 144(1958)

55. Turba, E., Rumpf, H., Chemie Ing. Techn. 36, 230(1964)

56. Pietsch, W., Rumpf, H., Chemie Ing. Techn. 39, 885(1967)

57. Rumpf, H., Herrmann, W., Aufbereitungstechnik 11, 117(1970)

58. Rumpf, H., Pharm.Ind. 34, 270(1972)

59. Rumpf, H., Chemie Ing.Techn. 46, 1(1974)

60. Pietsch, W., Pharm.Ind. 32, 383(1970)

61. Pietsch, W., A.P.V. Informationsdienst 19, 147(1973)

62. Herrmann, W., Act.Pharm.Techn. Supp 6, 25(1978)

63. Borzunov, E.E., Nesmiyan, T., Khim. Farm.Zh. 2, 44(1968) zit. Chemical Abstracts 69, 109796 q (1968)

64. Nakai, Y., Nakajimi, S., Fukuoka, E., Yakugaku Zasshi 97, 1058(1977) (J.Pharm.Soc., Japan)

65. Stauf, J., "Kolloid Chemie", Springer Verlag, Berlin 1960, S. 682

66. Mendell, E.J., Mfg.Chem.Aerosol News 43, 43(1972)

67. Steffens, K.J., Dissertation, Marburg 1978

68. Posnjak, E., Kolloid.Chem. Beihefte 3, 417(1912)

69. Boyer, R.F., J.Chemical. Physics 13, 363(1945)

70. Breitenbach, J.W., Frank, H.P., Mh. Chem. 79, 531(1948)

71. Boyd, G.E., Soldano, B.A., Z.Elect. Chemie 57, 162(1953)

72. Pennings, A.J., Prins, W., J.Polymer.Sci. 49, 507(1961)

73. Borchrad, W., Progr. Colloid & Polymer Sci. 57, 39(1975)

74. Potma, T., Dehnungsmeßstreifentechnik, Philips, Hamburg 1968

75. Hoffman, K., Grundlagen der Dehnungsmeßstreifentechnik, Fa. Hottinger-Baldwin-Meßtechnik, Darmstadt, VD 72001, VD 73002, VD 73004 (1973)

76. Kreuzer, M., VDI-Berichte Nr. 176, 197(1972)

77. Dambacher, H., VDI-Berichte Nr. 212, 73(1974)

78. Dambacher, H., Meßtechnische Briefe 13, 35(1977)

79. Informationsmaterial, Fa. Hottinger Baldwin GmbH, Darmstadt

80. Brenner, J., Pharm.Act.Helv. 18, 283(1943)

81. Lowenthal, W., Wood, J.H., J.Pharm.Sci. 62, 287(1973)

82. Führer, C., A.P.V. Informationsdienst 12, 58(1964)

83. Fraser, D.R., Ganderton, D., J.Pharm.Pharmacol. 23, 18 S(1971)

84. Hess, H., Pharmazie in unserer Zeit 6, 131(1977)

85. Atkins, P.A., Setterington, R.A., Instrument Practice Oct. 1959, S. 1042

86. Scarr, R.W.A., Setterington, R.A., Proceeding of the Institution of Electrical Engineers, Paper Nr. M 3176, Jan. 1960

87. Godin, M.C., J.Sci. Instrum. 38, 330(1961)

88. Godin, M.C., J.Sci. Instrum. 39, 241(1962)

89. Heißleiter-Datenbuch 1975/76 Fa. Siemens

90. Wasilewski, J.C., Pei, P.T.S., Jordan, J., Anal.Chem. 36, 2131(1964)

91. Ishii, T., Pharm.Act.Helv. 42, 629(1967)

92. Bach, R., Müller-Vonmoos, M., A.P.V. Informationsdienst 15, 122(1969)

93. Feinstein, W., Bartilucci, A.J., J.Pharm.Sci. 55, 332(1966)

94. Wai, K., DeKay, H.G., Banker, G.S., J.Pharm.Sci. 55, 1245 (1966)

95. Khan, K.A., Rhodes, C.T., Pharm.Act.Helv. 47, 153(1972)

96. Informationsmaterial, Fa. Erbslöh & Co., Geisenheim

97. Wai, K., Banker, G.S., J.Pharm.Sci. 55, 1215(1966)

98. Informationsmaterial, Fa. Filofarm Köln-Mülheim

99. A.P.V.-Katalog Pharmazeutischer Hilfsstoffe 1974

100. Informationsmaterial, GAF (Deutschland) GmbH, Frechen

101. Seelert, K., Act.Pharm.Techn. 21, 211(1975)

102. Lang, S., Act.Pharm.Techn.Suppl. 7, 103(1979)

103. Van Abbé, N.J., Rees, J.T., J.Am.Pharm.Ass., Sci. Ed. 47, 487(1958)

104. Van Bladel, R., Gaviria, G., Laudelout, H., Proc. Int., Clay Conf., 1972, S. 385-398 zit. Chemical Abstracts 81, 111793 c (1974)

105. List, P.H., Arzneiformenlehre, wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1976.

Lebenslauf

1947	:am 4. April geboren als Sohn des Diplom Ingenieurs Muhammad Nur Muazzam und seiner Ehefrau Wazir-ul-Nissa in Sargodha (Pakistan)
1953-1962	:Besuch der Public High School in Gujrat
1962	: Abschlußexamen (Matriculation)
1962-1964	:Besuch der Government College, Lahore
1964	:Abschluß 'Faculity of Science' (Vorphysikum)
1964-1966	:Studium der Biologie am Government College, Lahore
1966	:Abschluß 'Bachelor of Science'
1966-1969	:Studium der Pharmazie am Department of Pharmazie der Punjab University, Lahore
1970	:Abschluß 'Bachelor of Pharmacy' (Staatsexamen)
Mai 1970 bis Juli 1971	:leitender Pharmazeut bei Mangla Pharmaceutical Industries, Mirpur (Pakistan)
September 1971 bis Sept. 1973	:Tätigkeit in der Schiller Apotheke Peter Endres, Duisburg
WS 1973	: Studium der Biologie an der Ruhr-Universität, Bochum
Okt. 1973	:Deutsche Sprachkenntnisseprüfung für Ausländer
seit April 1974	:freier wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazeutische Technologie, bei Herrn Prof. Dr. P.H. List zwecks Promotion
SS 1974	:Aufbaustudium der Pharmazie
Okt. 1975	:Grundpraktikum der Polymere am Institut für Polymeren-Chemie
WS 1975/76	:Grundpraktikum der Pharmakologie am Institut für Pharmakologie, Fachbereich Pharmazie

Meine akademischen Lehrer waren die Dame und Herren Professoren:
Ebel, Eger, Heitz, Krieglstein, List, Nürnberg, Schmitz.

Druck: Hundt Druck GmbH, Zülpicher Str. 220, 5000 Köln 41, Tel. (0221) 444152